

FLORINDA ORSATTI BOBBIO  
Bacharel em Química  
Instituto Zimotécnico, U.S.P.

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE ENXÔFRE  
DE ATIVIDADE BIOLÓGICA POTENCIAL

Tese de Doutorado  
apresentada  
Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", U.S.P.  
Piracicaba, 1963

À memória do saudoso mestre

Prof. Dr. Heinrich Hauptmann,

nossa reverente homenagem.

Ao Paulo.

## Í N D I C E

|  |    |
|--|----|
| 1 - INTRODUÇÃO . . . . .   | 1  |
| 2 - REVISÃO DA LITERATURA . . . . .  | 2  |
| 2-1 - PREPARAÇÃO DE DITIÓIS . . . . .  | 2  |
| 2-1-1 - <u>Pela reação de dihaletos com hidrogenossulfetos</u> . . . . .       | 2  |
| 2-1-2 - <u>Pela cisão de tioacetatos</u> . . . . .                             | 5  |
| 2-1-3 - <u>Pela hidrólise de sais de isotiurônio</u> . . . . .                 | 9  |
| 2-1-4 - <u>Pela reação entre sulfonatos e tioacetato de potássio</u> . . . . . | 12 |
| 2-1-5 - <u>Pela cisão de xantogenatos</u> . . . . .                            | 12 |
| 2-1-6 - <u>Por outros processos</u> . . . . .                                  | 13 |
| 2-1-7 - <u>Por cisão de tritiocarbonatos cíclicos</u> . . . . .                | 14 |
| 2-1-7-1 - Preparação de tritiocarbonatos . . . . .                             | 14 |
| 2-1-7-2 - Cisão de tritiocarbonatos. . . . .                                   | 17 |
| 2-2 - REAÇÃO DE ÁCIDOS CETOCOLÂNICOS COM TIÓIS . . . . .                       | 18 |
| 3 - MATERIAL E MÉTODOS . . . . .   | 24 |
| 3-1 - PREPARAÇÃO DE DITIÓIS. . . . .   | 24 |
| 3-1-1 - <u>Por cisão de dixantogenatos</u> . . . . .                           | 24 |
| 3-1-2 - <u>Por cisão de tritiocarbonatos</u> . . . . .                         | 24 |
| 3-1-2-1 - Preparação de tritiocarbonatos . . . . .                             | 24 |
| 3-1-2-2 - Cisão de tritiocarbonatos. . . . .                                   | 25 |
| 3-2 - REAÇÃO DE ÁCIDOS CETOCOLÂNICOS COM TIÓIS . . . . .                       | 26 |
| 3-2-1 - <u>Preparação de mercaptóis</u> . . . . .                              | 26 |
| 3-2-2 - <u>Dessulfuração de mercaptóis</u> . . . . .                           | 26 |
| 4 - RESULTADOS OBTIDOS . . . . .   | 27 |
| 4-1 - PREPARAÇÃO DE CICLOHEXENOTRITIOCARBONATO . . . . .                       | 27 |
| 4-1-1 - <u>Preparação de epoxiciclohexano</u> . . . . .                        | 27 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 4-1-2 | - <u>Reação de epoxiciclohexano com xantogenato de potássio</u> . . . . .                 | 27 |
| 4-2   | - PREPARAÇÃO DE 1,2-DIHDRONAFTALENOTRITIO-CARBONATO . . . . .                             | 28 |
| 4-2-1 | - <u>Preparação de 1,2-dihidronaftaleno</u> . . . . .                                     | 28 |
| 4-2-2 | - <u>Preparação de 1,2-epoxitetraleno</u> . . . . .                                       | 29 |
| 4-2-3 | - <u>Reação de 1,2-epoxitetraleno com xantogenato de potássio</u> . . . . .               | 29 |
| 4-3   | - PREPARAÇÃO DE FENILETANO-1,2-DIXANTOGENATO . . . . .                                    | 30 |
| 4-3-1 | - <u>Preparação de 1,2-dibromofeniletano</u> . . . . .                                    | 30 |
| 4-3-2 | - <u>Reação de 1,2-dibromofeniletano com etilxantogenato de sódio</u> . . . . .           | 30 |
| 4-4   | - REDUÇÃO DE FENILETANO-1,2-DIXANTOGENATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO . . . . .       | 31 |
| 4-5   | - PREPARAÇÃO DE 1,2-DIFENILETANO-1,2-DIXANTOGENATO . . . . .                              | 32 |
| 4-5-1 | - <u>Preparação de 1,2-dibromo-1,2-difeniletano</u> . . . . .                             | 32 |
| 4-5-2 | - <u>Reação de 1,2-dibromo-1,2-difeniletano com etilxantogenato de sódio</u> . . . . .    | 32 |
| 4-6   | - REDUÇÃO DE 1,2-DIFENILETANO-1,2-DIXANTOGENATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO . . . . . | 33 |
| 4-7   | - PREPARAÇÃO DE 2,3-DIBROMOTETRALENO . . . . .  | 34 |
| 4-7-1 | - <u>Preparação de 1,4-difeniltetraleno</u> . . . . .                                     | 34 |
| 4-7-2 | - <u>Reação de 1,4-dihidronaftaleno com bromo</u> . . . . .                               | 34 |
| 4-8   | - REAÇÃO DE 2,3-DIBROMOTETRALENO COM ETILXANTOGENATO DE SÓDIO . . . . .                   | 35 |
| 4-9   | - REAÇÃO DE 1,1-DIFENILETILENO COM ÁCIDO PERACÉTICO. . . . .                              | 35 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 4-10 | - REAÇÃO DE 1,1-DIFENILETILENO COM ÁCIDO<br>PERBENZÓICO . . . . .                                | 36 |
| 4-11 | - PREPARAÇÃO DE EPOXI-1,1-DIFENILETANO . . . . .   | 37 |
|      | 4-11-1 - <u>Preparação de 1,1-dibromo-1,2-di-</u><br><u>feniletano</u> . . . . .                 | 37 |
|      | 4-11-2 - <u>Reação do produto obtido em 4-11-1,</u><br><u>com carbonato de sódio</u> . . . . .   | 37 |
| 4-12 | - PREPARAÇÃO DE ETILENOTRITIOCARBONATO . . . . .   | 37 |
| 4-13 | - PREPARAÇÃO DE 1,4-DIHIDRONAFTALENOTRITIOCAR-   |    |
|      | BONATO . . . . .   | 38 |
|      | 4-13-1 - <u>Preparação de 2,3-epoxitetraleno</u> . . . . .                                       | 38 |
|      | 4-13-2 - <u>Reação de 2,3-epoxitetraleno com</u><br><u>xantogenato de potássio</u> . . . . .     | 38 |
| 4-14 | - PREPARAÇÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO . . . . .   | 39 |
| 4-15 | - PREPARAÇÃO DE 1,2-OCTENOTRITIOCARBONATO . . . . .  | 40 |
| 4-16 | - PREPARAÇÃO DE 1,2-DODECENOTRITIOCARBONATO . . . . .  | 40 |
| 4-17 | - PREPARAÇÃO DE ESTIRENOTRITIOCARBONATO . . . . .  | 41 |
| 4-18 | - PREPARAÇÃO DE ESTILBENOTRITIOCARBONATO . . . . .   | 42 |
|      | 4-18-1 - <u>Preparação de epoxi-1,2-difeniletano</u> . . . . .                                   | 42 |
|      | 4-18-2 - <u>Reação de epoxi-1,2-difeniletano com</u><br><u>xantogenato de potássio</u> . . . . . | 42 |
| 4-19 | - HIDRÓLISE DE ETILENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÓ-   |    |
|      | XIDO DE POTÁSSIO EM ÁLCOOL . . . . .   | 43 |
| 4-20 | - HIDRÓLISE DE PROPILENO TRITIOCARBONATO COM   |    |
|      | HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO EM ÁLCOOL . . . . .  | 44 |
| 4-21 | - HIDRÓLISE DE CICLOHEXENOTRITIOCARBONATO COM  |    |
|      | HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO EM ÁLCOOL . . . . .  | 44 |
| 4-22 | - CISÃO DE ETILENOTRITIOCARBONATO COM SÓDIO  |    |
|      | EM ÁLCOOL . . . . .  | 44 |
| 4-23 | - CISÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM SÓDIO  |    |
|      | EM ÁLCOOL . . . . .  | 45 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 4-24 | - CISÃO DE CICLOHEXENOTRITIOCARBONATO COM SÓDIO<br>EM ÁLCOOL . . . . .                             | 45 |
| 4-25 | - CISÃO DE 1,2-DODECENOTRITIOCARBONATO COM SÓ-<br>DIO EM ÁLCOOL. . . . .                           | 46 |
| 4-26 | - CISÃO DE ESTIRENOTRITIOCARBONATO COM SÓDIO<br>EM ÁLCOOL. . . . .                                 | 46 |
| 4-27 | - CISÃO DE ETILENOTRITIOCARBONATO COM AMÁL-<br>GAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO . . . . .            | 47 |
| 4-28 | - CISÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM AMÁL-<br>GAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO . . . . .          | 47 |
| 4-29 | - CISÃO DE CICLOHEXENOTRITIOCARBONATO COM<br>AMÁLGAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO . . . . .          | 48 |
| 4-30 | - CISÃO DE 1,2-DODECENOTRITIOCARBONATO COM<br>AMÁLGAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO . . . . .         | 48 |
| 4-31 | - CISÃO DE ESTIRENOTRITIOCARBONATO COM AMÁL-<br>GAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO . . . . .           | 49 |
| 4-32 | - CISÃO DE 1,4-DIHIDRONAFTALENOTRITIOCARBONATO<br>COM AMÁLGAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO . . . . . | 49 |
| 4-33 | - CISÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM CLO-<br>RIDATRO DE SEMICARBAZIDA . . . . .                 | 50 |
| 4-34 | - CISÃO DE 1,2-DODECENOTRITIOCARBONATO COM<br>CLORIDRATO DE SEMICARBAZIDA . . . . .                | 50 |
| 4-35 | - CISÃO DE ETILENOTRITIOCARBONATO COM HIDRETO<br>DE LÍTIO E ALUMÍNIO . . . . .                     | 51 |
| 4-36 | - CISÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM HI-<br>DRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO . . . . .                 | 52 |
| 4-37 | - CISÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM HI-<br>DRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO . . . . .                 | 52 |
| 4-38 | - CISÃO DE CICLOHEXENOTRITIOCARBONATO COM<br>HIDRETO DE LÍTIO E ALUMÍNIO. . . . .                  | 52 |
| 4-39 | - CISÃO DE 1,4-DIHIDRONAFTALENOTRITIOCAR-<br>BONATO COM HIDRETO DE LÍTIO E ALUMÍNIO . . . . .      | 53 |

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 4-40      | - CISÃO DE ESTIRENOTRITIOCARBONATO COM HIDRATO DE LÍCIO E ALUMÍNIO . . . . .                              | 53 |
| 4-41      | - CISÃO DE ESTILBENOTRITIOCARBONATO COM HIDRATO DE LÍCIO E ALUMÍNIO . . . . .                             | 54 |
| 4-42      | - CONDENSAÇÃO DE DEHIDROCOLATO DE ETILA COM 1,2-PROPANODITIOLO . . . . .                                  | 54 |
| 4-43      | - DESSULFURAÇÃO DO PRODUTO DE CONDENSAÇÃO DE DEHIDROCOLATO DE ETILA COM 1,2-PROPANODITIOLO . . . . .      | 55 |
| 4-44      | - CONDENSAÇÃO DO DEHIDROCOLATO DE ETILA COM FENIL-1,2-ETANODITIOLO . . . . .                              | 56 |
| 4-45      | - DESSULFURAÇÃO DO PRODUTO DE CONDENSAÇÃO DO DEHIDROCOLATO DE ETILA COM FENIL-1,2-ETANO-DITIOLO . . . . . | 56 |
| 4-46      | - CONDENSAÇÃO DO DEHIDROCOLATO DE ETILA COM 2,3-TETRALENODITIOLO . . . . .                                | 57 |
| 4-47      | - DESSULFURAÇÃO DO PRODUTO DE CONDENSAÇÃO DO DEHIDROCOLATO DE ETILA COM 2,3-TETRALENODITIOLO . . . . .    | 57 |
| 5         | - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS . . . . .  | 59 |
| 5-1       | - PREPARAÇÃO DE DITIOIS . . . . .   | 59 |
| 5-1-1     | - <u>Cisão de xantogenatos</u> . . . . .  | 60 |
| 5-1-2     | - <u>Cisão de tritiocarbonatos</u> . . . . .  | 61 |
| 5-1-2-1   | - Preparação de tritiocarbonatos . . . . .  | 61 |
| 5-1-2-2   | - Cisão de tritiocarbonatos . . . . .   | 66 |
| 5-1-2-2-1 | - Hidrólise com hidróxido de potássio e álcool . . . . .  | 66 |
| 5-1-2-2-2 | - Cisão com sódio em álcool . . . . .   | 67 |



|   |    |
|---|----|
| 5-1-2-2-3 - Cisão com amál-<br>gama de zinco<br>e gás clorí-<br>drico . . . . . | 68 |
| 5-1-2-2-4 - Cisão com clo-<br>ridrato de se-<br>micarbazida . . . . .           | 69 |
| 5-1-2-2-5 - Cisão com hidrê<br>tro de lítio e<br>alumínio . . . . .             | 70 |
| 5-2 - REAÇÕES DE ÁCIDOS CETOCOLÂNICOS COM TIÓIS. . . . .                        | 71 |
| 6 - CONCLUSÕES . . . . .  | 75 |
| 7 - SUMÁRIO . . . . .   | 77 |
| 8 - SUMMARY . . . . .   | 78 |
| 9 - AGRADECIMENTOS . . . . .  | 79 |
| 10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS . . . . .                                       | 80 |

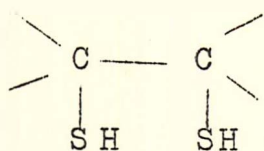
## 1 - INTRODUÇÃO

Compostos orgânicos do enxôfre têm sido relativamente pouco estudados, apesar da reconhecida importância química e biológica dessas substâncias.

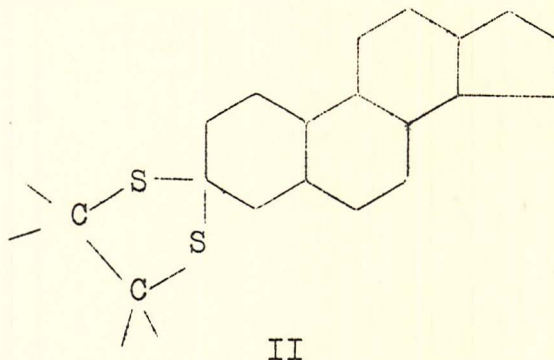
Com êste trabalho visamos, em primeiro lugar, a elaboração de um método preparativo de ditióis vicinais (fórmula geral I), e em seguida, estudar a formação de mercaptóis cíclicos esteróidicos. (fórmula geral II), descritos em número limitado na literatura. Para a preparação dêsses mercaptóis foram escolhidos ditióis que apresentavam diferenças sensíveis no tamanho das moléculas. Como composto esteróidico, optamos pelo dehidrocolato de etila, <sup>particul</sup> onde os grupos carbonila estão sujeitos à diferentes impedimentos estéricos.

Foi possível, após se obter um método eficiente de preparação de ditióis, por cisão hidrogenolítica de tritio-carbonatos cíclicos (fórmula geral III), estudar as diferenças de reatividade em relação à formação de mercaptóis nos carbonios 3, 7 e 12 do anel esteróidico.

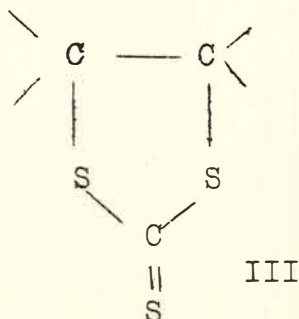
As avaliações biológicas dos compostos por nós preparados, estão sendo realizadas em outros laboratórios, pois tais pesquisas escapam ao nosso campo de trabalho.



I



II



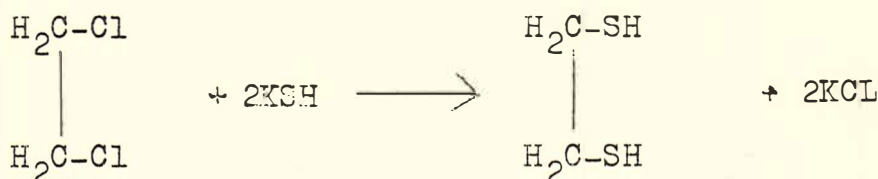
III

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2-1 - PREPARAÇÃO DE DITIÓIS

2-1-1 - Pela reação de dihaletos com hidrogenossulfetos.

O etano -1,2-ditioi foi preparado já em 1840 por LO-  
WIG e WEIDMANN (34) pela reação do 1,2-dicloroetano com hidro-  
genossulfeto de potássio em solução alcoólica, segundo a rea-  
ção:



MEYER (36) em 1886 e FASBENDER (17) em 1887, obtive-  
ram o mesmo ditioi, partindo de 1,2-dibromoetano e solução al-  
coólica de hidrogenossulfeto de sódio ou potássio, com rendi-  
mentos de 60% e 70%, respectivamente.

TUCKER e REID (52), em 1933, a fim de estudarem as  
reações de 1,2-etanoditioi com haletos de polimetilena, prepa-  
raram aquêi ditioi, com rendimentos que variaram de 55% a  
65%, por reação entre 1,2-dicloroetano e hidrogenossulfeto de  
sódio, a 100°C e sob pressão de 2,5 atmosferas.

Em 1937, RHEINBOLDT e TESCH (41) prepararam o 1,3-di-  
mercaptopropanol e o 1,2,3-propanotritioi, a partir de 1,3-di-  
cloropropanol e 1,2,3-tribromopropano respectivamente, e hi-  
drogenossulfeto de sódio a 60 - 65°C.

Em 1942, SJOBERG (45) obteve o 2,3-dimercaptopropanol  
fazendo reagir a 2,3-dibromidrina, com hidrogenossulfeto de

sódio. O ditiol formado foi isolado na forma do mercapteto de mercúrio, o qual, por decomposição com gás sulfídrico, deu origem ao ditiol.

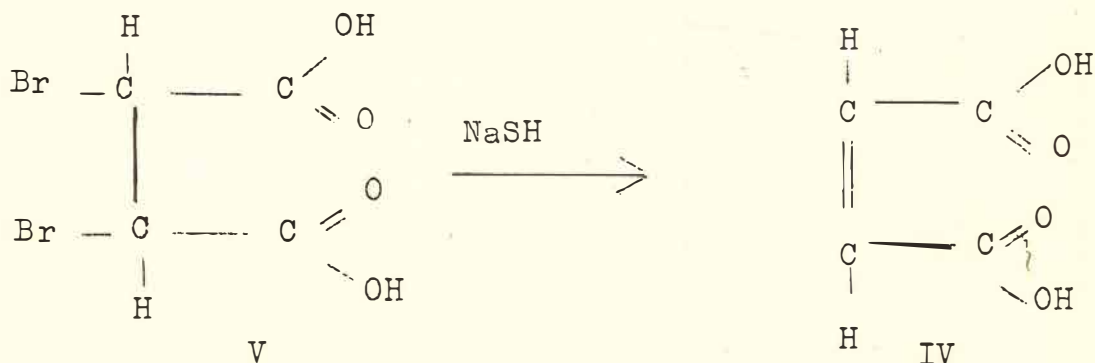
STOCKEN (47), em 1947, descreveu a preparação de alguns ditióis alifáticos visando principalmente a obtenção do 2,3-di-mercaptopropanol (BAL). Dos diferentes métodos de preparação de monotióis, este autor verificou que o aquecimento em sistema fechado de haletos de alquilidena com hidrogenossulfeto de amônio ou de metais alcalinos, na proporção de 1:6, era o mais indicado para a preparação de ditióis.

Em 1947, SIMPSON (44) preparou vários ditióis por reação dos respectivos dibromocompostos com hidrogenossulfetos - de sódio ou de amônio, sob pressão, à temperaturas variando de 25° a 70°C e tempo de reação chegando até oito dias. Os rendimentos foram de 10% a 53%.

Na Tabela 1 estão reunidos os compostos obtidos pelos métodos acima descritos, bem como os rendimentos das reações.

Esses métodos, embora satisfazendo amplamente quando empregados na preparação de monotióis, nem sempre dão os resultados esperados quando aplicados à preparação de ditióis.

Segundo trabalhos de vários autores, foi verificado que quando são empregados haletos secundários, estes compostos tendem a sofrer deshalogenação, dando compostos insaturados, prejudicando o rendimento da reação. Assim é que ROSENHEIM e STADLER (42), obtiveram o ácido fumárico (IV) ao tentarem preparar o ácido  $\alpha, \alpha'$ -dimercaptossuccínico a partir do ácido dibromossuccínico (V) com hidrogenossulfeto de sódio:



30. Bobbio

Tabela nº 1

| TIÓIS (di e tri)                       | HALETOS (di e tri)                  | R-S-H              | Ren-<br>dimen-<br>tos % | AUTORES                    |
|--|-------------------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|
| 1,2-Etanoditiol                        | 1,2-dicloroetano                    | KSH                | -                       | Löwig e Weid-<br>mann(34)  |
| 1,2-Etanoditiol                        | 1,2-dicloroetano                    | NaSH               | 60                      | Meyer (36)                 |
| 1,2-Etanoditiol                        | 1,2-dibromoetano                    | KSH                | 70                      | Fasbender (17)             |
| 1,2-Etanoditiol                        | 1,2-dicloroetano                    | NaSH               | 55-65                   | Tucker e Reid(52)          |
| 1,3-Dimercapto-<br>propanol            | 1,3-dicloro-<br>propanol            | NaSH               | -                       | Rheinboldt e<br>Tesch (41) |
| 1,2,3-Propanotritiol                   | 1,2,3-tribromo propano              | NaSH               | -                       | "                          |
| 2,3-Dimercapto-<br>propanol(BAL)       | 2,3-dibromo-<br>propanol            | NaSH               | -                       | Sjöberg (45)               |
| 1,2-Etanoditiol                        | 1,2-dibromoetano                    | NaSH               | 55                      | "                          |
| 1,2-Propanoditiol                      | 1,2-dibromopropano                  | NaSH               |                         | "                          |
| 1,5-Pentanoditiol                      | 1,5-dibromopentano                  | NaSH               | 65                      | "                          |
| 1,3-Dimercapto-<br>propanol            | 1,3-dibromo-<br>propanol            | NaSH               | 65                      | "                          |
| 1,2,3-Propanotritiol                   | 1,2,3-tribromopropano               | NaSH               | 50                      | "                          |
| 2,3-Dimercapto-<br>propilamina         | 2,3-dibromo-<br>propilamina         | NH <sub>4</sub> SH | 40                      | "                          |
| Éter 2,3-dimercapto-<br>propilmetílico | éter 2,3-dibromo-<br>propilmetílico | NaSH               | 50                      | "                          |
| 2,3-Dimercapto-<br>propanol(BAL)       | 2,3-dibromo-<br>propanol            | NaSH               | 64                      | "                          |
| 1,2-Etanoditiol                        | 1,2-dibromoetano                    | NaSH               | 17                      | Simpson (44)               |
| 1,2-Propanoditiol                      | 1,2-dibromopropano                  | NaSH               | 32                      | "                          |
| 1,3-Propanoditiol                      | 1,3-dibromopropano                  | NaSH               | 53                      | "                          |
| 1,2,3-Propanotritiol                   | 1,2,3-tribromopropano               | NaSH               | 43                      | "                          |
| 1,2-Butanoditiol                       | 1,2-diclorobutano                   | NaSH               | 22                      | "                          |
| Éter bis-2-mercapto-<br>etílico        | éter bis-2-cloro-<br>etílico        | NaSH               | 20                      | "                          |
| Éter bis-2-mercapto-<br>isopropílico   | éter bis-2-cloro-<br>isopropílico   | NaSH               | 11                      | "                          |
| 1,3-Propanoditiol                      | 1,3-dibromopropano                  | NH <sub>4</sub> SH | 20                      | "                          |
| 1,2,3-Propanotritiol                   | 1,2,3-tribromopropano               | NH <sub>4</sub> SH | 10                      | "                          |
| Éter bis-2-mercapto-<br>etílico        | éter bis-2-cloro-<br>etílico        | NH <sub>4</sub> SH | 35                      | "                          |
| Éter bis-3-mercapto-<br>etílico        | éter bis-3-cloro-<br>propílico      | NH <sub>4</sub> SH | 47                      | "                          |
| 1,3-Dimercapto-<br>propanol            | 1,3-dibromo-<br>propanol            | NH <sub>4</sub> SH | 26                      | "                          |

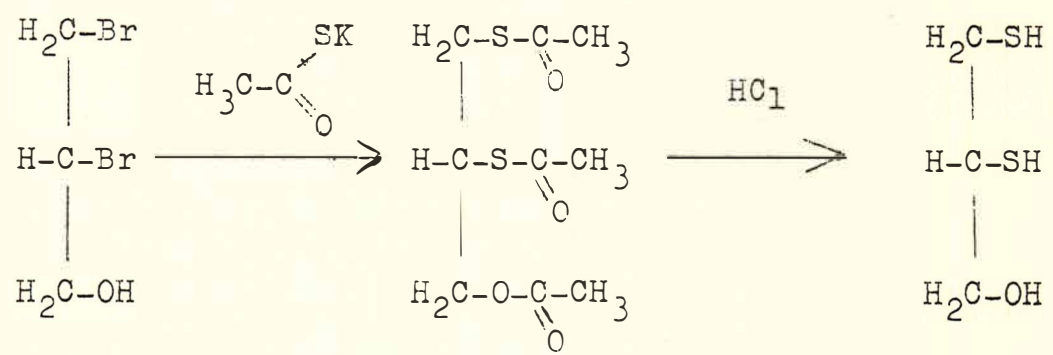
30/10/60

Reação análoga foi observada por DANIELLI e outros (13), que obtiveram um composto isento de enxôfre ao tratarem o  $\alpha, \alpha'$ -dibromossuccinato de etila com tioacetato de potássio.

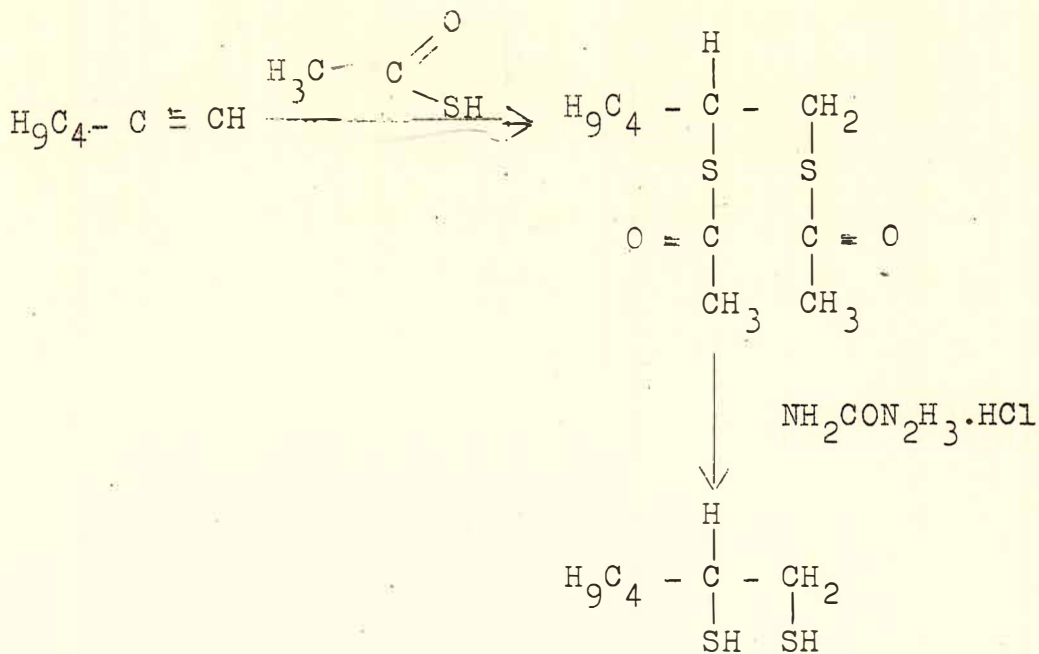
Ao tentarem a preparação de compostos análogos ao 2,3-dimercaptopropanol (BAL), PAVLIC e outros (40), por reação entre dihaletos e hidrogenossulfêto de sódio, também notaram que os rendimentos eram prejudicados em parte, por reações de eliminação.

2-1-2 - Pela cisão de tioacetatos.

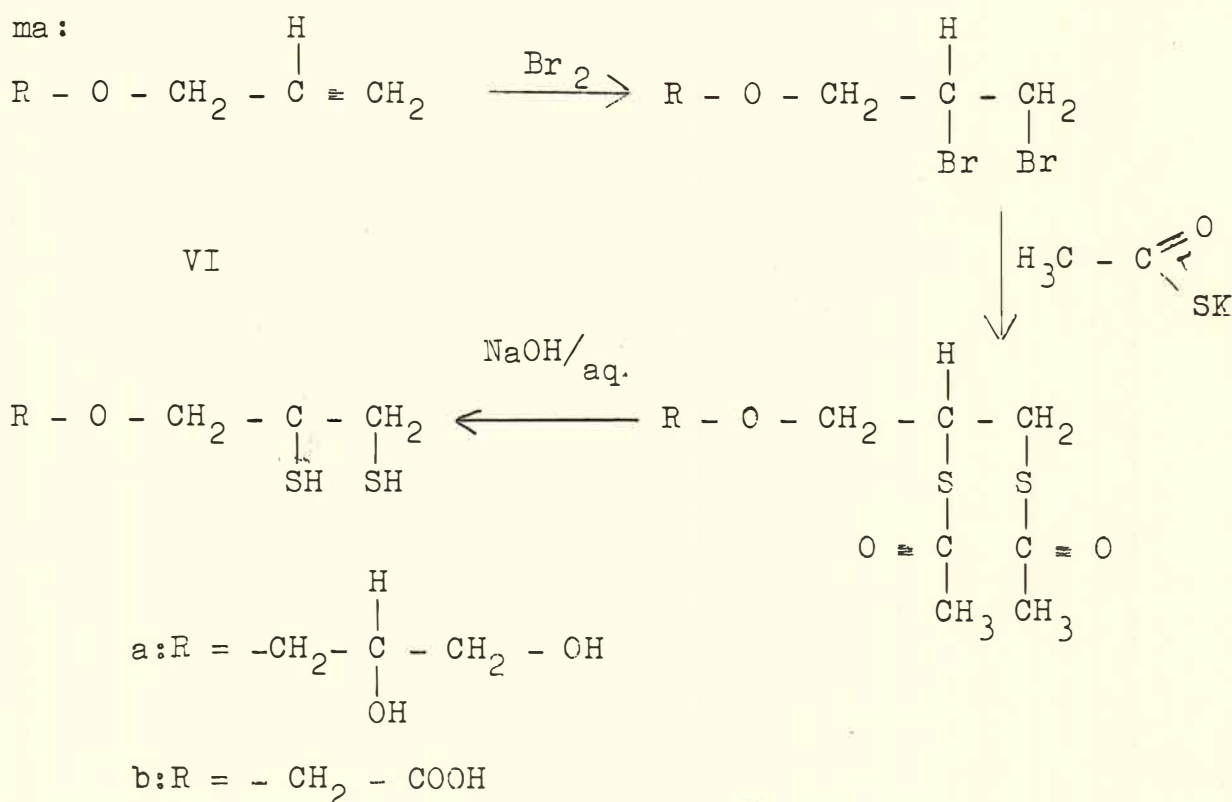
Já foi mencionado que 2,3-dimercaptopropanol foi preparado em 1942 por SJOBERG (45), por reação entre a dibromidrina correspondente e hidrogenossulfêto de sódio. Esse composto foi também obtido pelo mesmo autor, por reação ainda entre a dibromidrina e tioacetato de potássio, e posterior hidrólise do ditioacetato obtido, com ácido clorídrico:



BADER e outros (2), em 1949, estudando reações de adição do ácido tioacético a hidrocarbonetos acetilênicos, obtiveram entre outros compostos, o 1,2-hexanoditioacetato, por adição de ácido tioacético ao 1-hexino. O composto obtido, por cisão com cloridrato de semicarbazida, deu origem ao 1,2-hexanoditiol com rendimento de 82%.



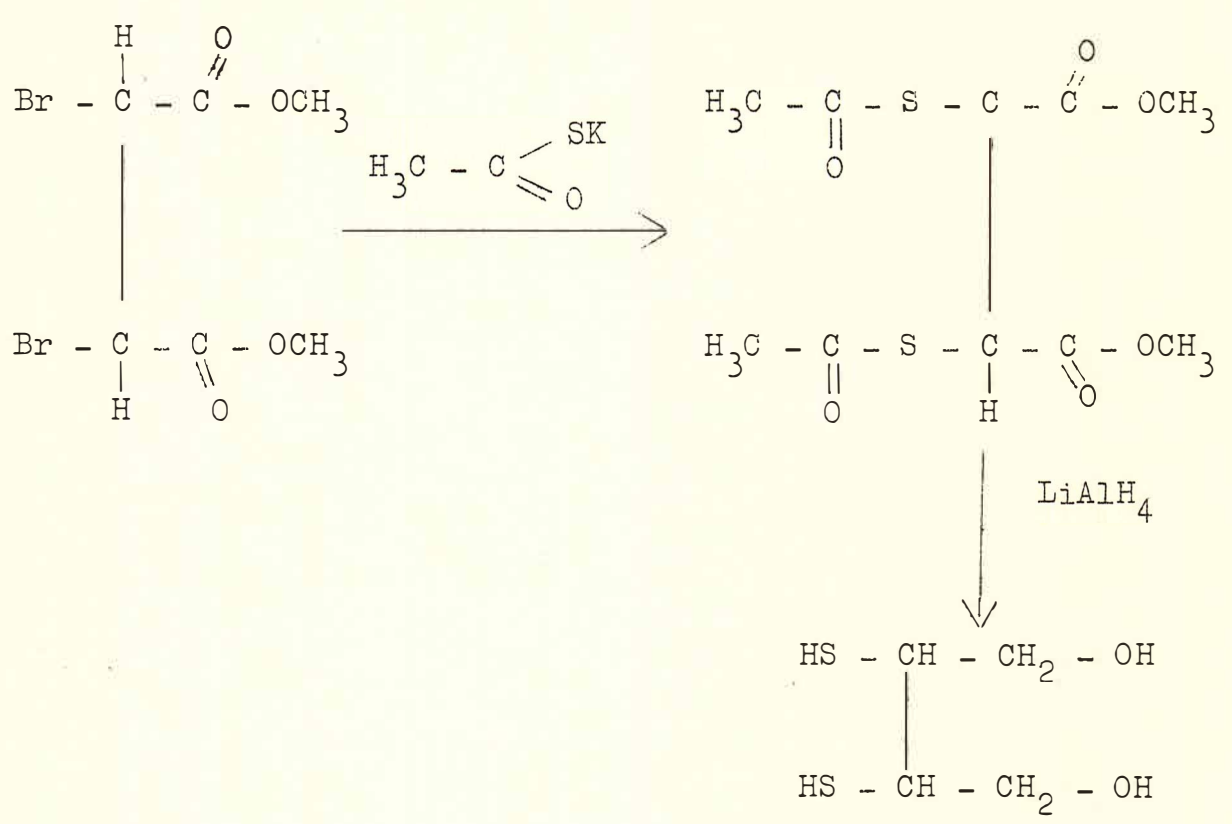
No mesmo ano, EVANS e OWENS (16), estudaram a preparação de derivados solúveis em água do 2,3-dimercaptopropanol (BAL). Dirigiram suas experiências para a preparação dos ésteres daquele composto com glicerol e ácido glicólico. Os autores partiram dos compostos insaturados (VIa e VIb), que depois de bromados, tratados com tioacetato de potássio e posteriormente hidrolisados, forneceram o ditiol, segundo o esquema:



36/10/1950

Ainda em 1949, EVANS e outros (15), prepararam ditióis pela ação de tioacetato sobre dibromocompostos, como também sobre diclorocompostos. Os autores observaram que estes últimos reagem mais dificilmente, e portanto, o tempo de aquecimento deve ser maior do que para os dibromocompostos.

Em 1957, FITT e OWEN (19) obtiveram o 2,3-dimercapto-1,4-dihidroxibutano, com rendimento de 54%, por hidrogenólise do 2,3-ditioacetilsuccinato de metila com hidrêto de lítio e alumínio:



Estes métodos de preparação de ditióis por cisão de tioacetatos também apresentam o inconveniente de darem, em alguns casos, reações de eliminação.



EVANS e outros (15), observaram essa reação quando obtiveram 1,4-diacetóxi-2-butileno, em lugar do composto esperado a partir do 2,3-dibromo-1,4-dihidroxibutano e tioacetato de potássio.

Eliminação foi verificada também por GAVRILOV e TISCHENKO (22), na reação de dihaletos com outros sais de sódio contendo enxôfre. Como ilustração podemos citar os resultados obtidos por aqueles autores, no aquecimento de alguns dibromocompostos com tiosulfato de sódio (Tabela nº 2).

Tabela nº 2

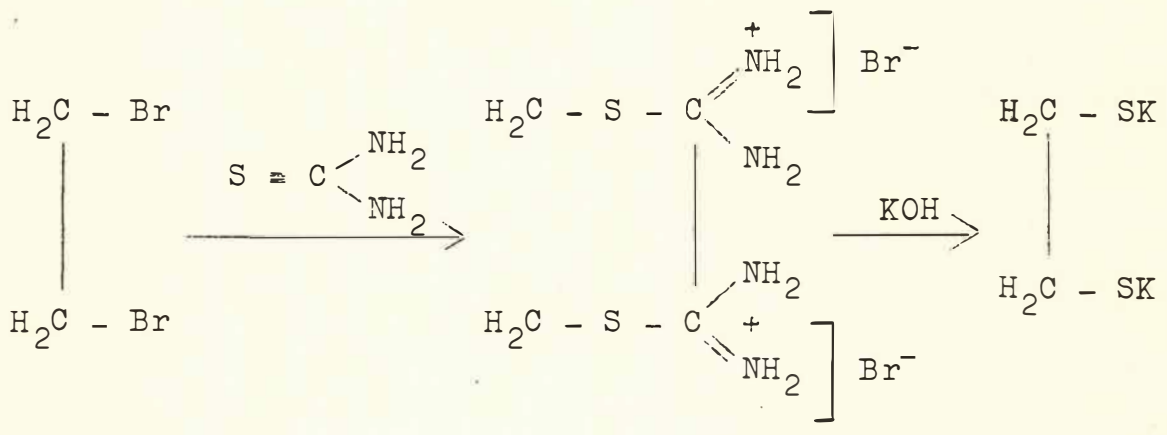
| composto de partida  | composto olefínico encontrado  | rendimentos % |
|--|--|---------------|
| $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{HC} - \text{CH} \\   \quad   \\ \text{Br} \quad \text{Br} \end{array}$                                     | —  | —             |
| $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{H} \\   \quad   \\ \text{Br} \quad \text{Br} \end{array}$       | —  | —             |
| $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{Br} \quad \text{Br} \end{array}$    | $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} = \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$    | 8,6           |
| $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH} \\   \quad   \\ \text{Br} \quad \text{Br} \end{array}$              | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} = \text{CH} \end{array}$              | 19,2          |
| $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{Br} \quad \text{Br} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} = \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$ | 32,0          |

39 Bobbio

Nota-se que somente no caso de 1,2-dibromoetano e 1,2-dibromopropano não houve formação do composto insaturado. Os mesmos autores fizeram também a reação de dibromocompostos com etilxantogenato de sódio, observando, mesmo no caso de 1,2-dibromoetano, a formação de 0,5% de olefina.

2-1-3 - Pela hidrólise de sais de isotiurônio

A preparação de ditióis foi discutida por MATHIAS (35), em 1942, que aplicou para a preparação desses compostos, o método de RHEINBOLDT e ANTWEILER (1). Este consiste na hidrólise de sais de iso-tiurônio, obtidos a partir de dibromocompostos etiuréa, com hidróxido de potássio. No caso do 1,2-etanoditiol teríamos:



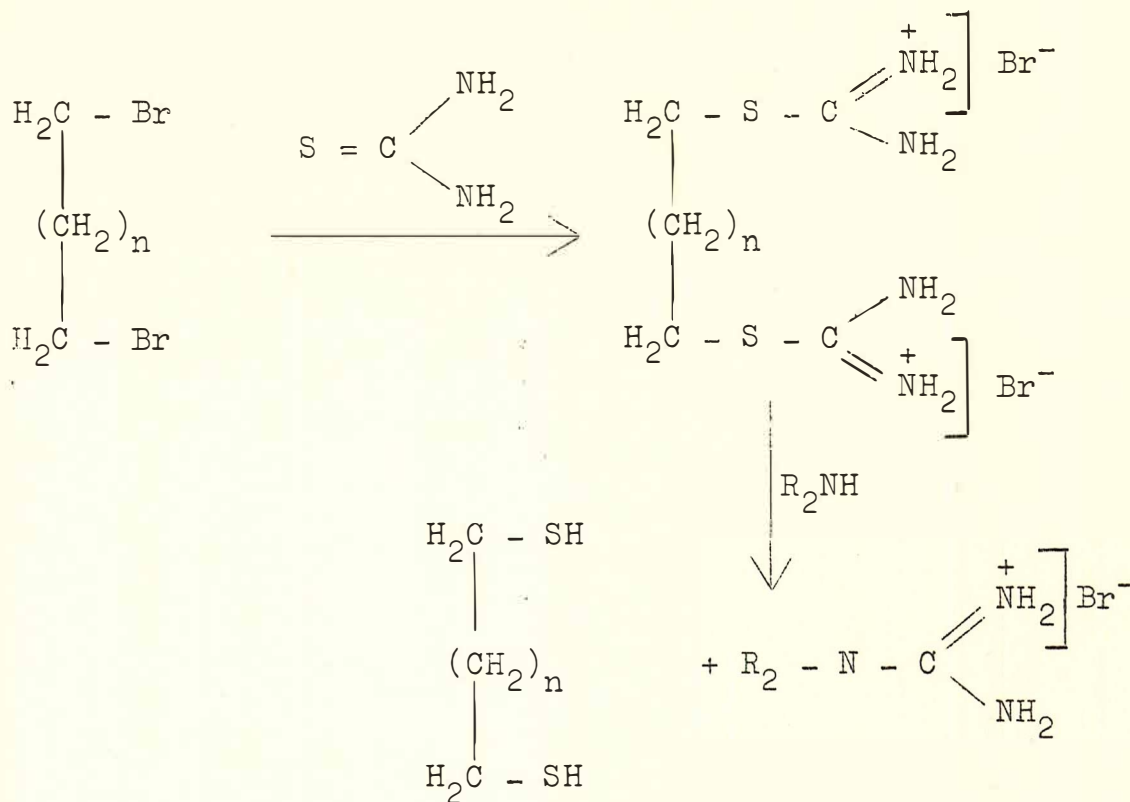
Foram preparados por esse processo, o 1,2-etano- e 1,3-propano-ditióis.

Em 1955, GROGAN e outros (24), também pelo emprêgo do método de cisão de sais de isotiurônio, prepararam uma série de ditióis da fórmula geral HS-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SH, com n chegando até 10; os rendimentos variaram entre 58% e 88%.

COSSAR e outros (10), em 1962, estudando novos métodos de preparação de tióis, prepararam também alguns ditióis atra

10 Bobbio

vés dos sais de isotiurônio intermediários. Os autores cindi-ram os sais de isotiurônio formados, com aminas de ponto de ebulição elevado, obtendo assim o ditiol desejado, ao lado de um sal de guanidônio não volátil.



Foram preparados compostos do tipo HS-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SH com n variando de 3 a 5 e os rendimentos de 58% a 80%.

Observa-se pelos resultados obtidos por GROGAN e outros (24) (Tabela nº 3) e COSSAR e outros (10) (Tabela nº 4), que os rendimentos diminuem proporcionalmente à diminuição de grupos metilena na molécula de ditiol:

Tabela nº 3

| Ditióis<br>HS -- (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -- SH |                  |
|--|------------------|
| n  | rendimentos<br>% |
| 2  | 58               |
| 3  | 62               |
| 4  | 68               |
| 5  | 73               |
| 6  | 75               |
| 9  | 87               |
| 10   | 88               |

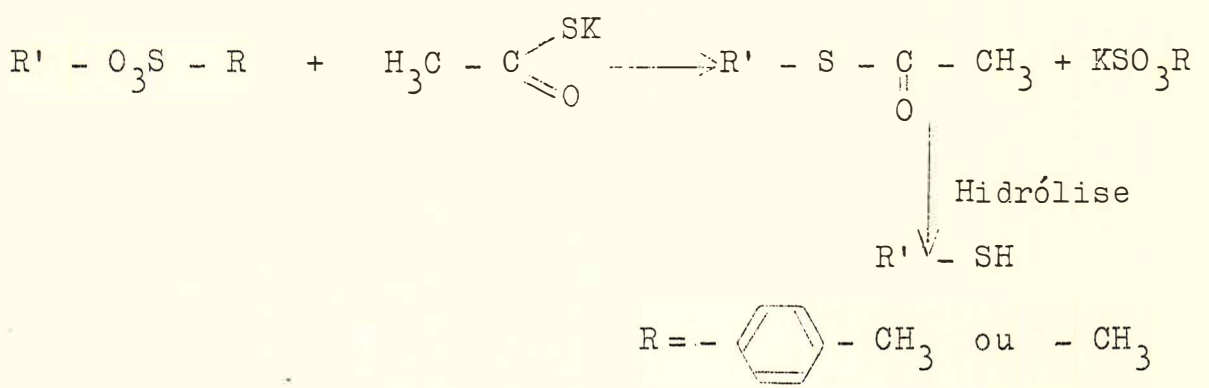
Tabela nº 4

| Ditióis<br>HS -- (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -- SH |             |
|--|-------------|
| n  | rendimentos |
| 3  | 58          |
| 4  | 78          |
| 5  | 80          |

30 Bobbio

2-1-4 - Pela reação entre sulfonatos e tioacetato de potássio.

Em 1950, CHAPMAN e OWEN (9) e BLADON e OWEN (5) descreveram a preparação de alguns ditióis por reação entre p-toluenossulfonatos ou metanossulfonatos com tioacetato de potássio e posterior hidrólise dos tioacetatos obtidos:



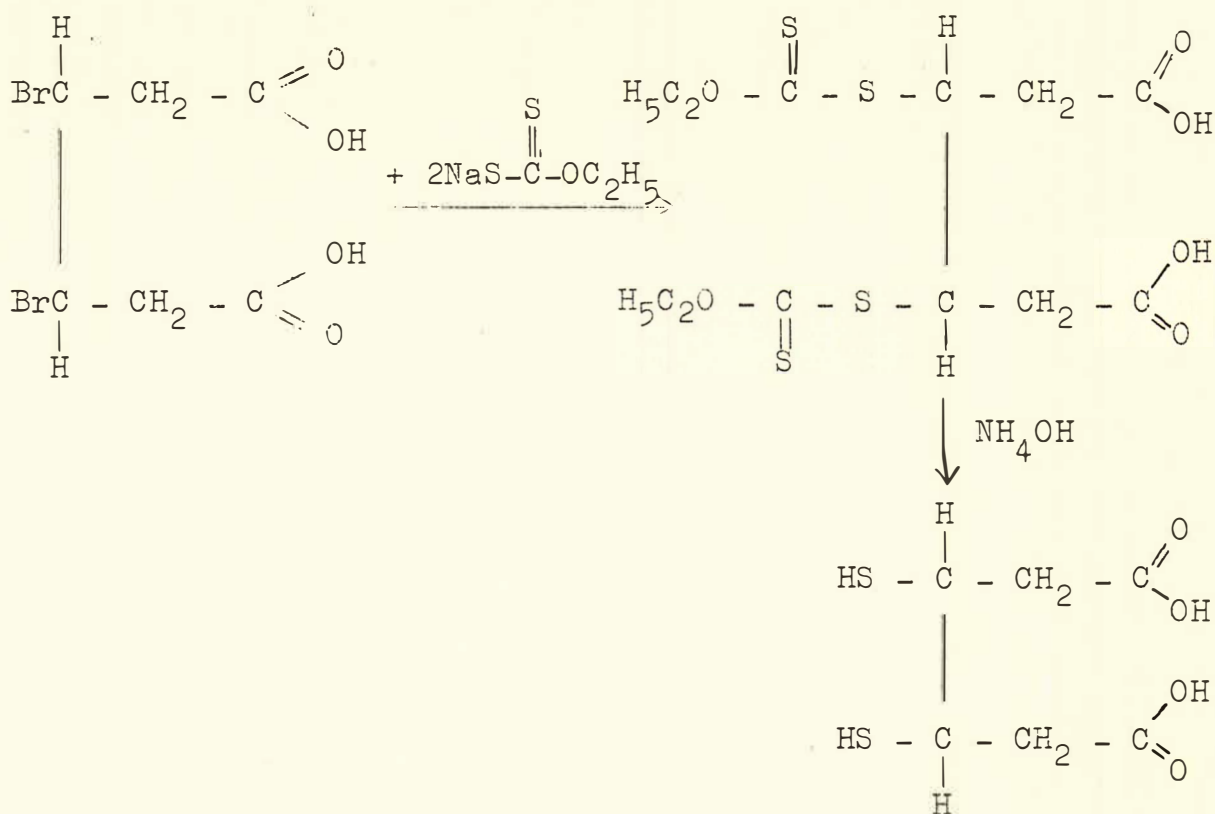
Foram assim preparados os 1,2 e 1,3-bis-acetiltiopropano, além de alguns tioacetatos derivados de hexitóis. Desses compostos, apenas o 1,3-bis-acetiltiopropano foi hidrolisado, dando o 1,3-propanoditiol com rendimento de 57%. Entretanto, este método, como o de cisão de sais de isotiurônio, se aplica melhor à preparação de  $\alpha, \omega$ -ditióis, uma vez que segundo observação dos autores, a substituição dos grupos sulfônicos pelo radical tioacético, se dá facilmente, apenas quando aquêles grupos são primários. Em outros casos os compostos reagem com mais dificuldade, chegando mesmo em alguns casos, a não reagir.

2-1-5 - Pela cisão de xantogenatos.

FREDGA (21), em 1938, preparou o ácido  $\alpha, \alpha'$ -dimercaptoadípico com 54% de rendimento, por cisão do ácido  $\alpha, \alpha'$ -dixantogenoadípico com hidróxido de amônio concentrado ;

315 Bobbio

o ácido  $\alpha, \alpha'$ -dixantogenoadípico foi preparado pela reação do ácido  $\alpha, \alpha'$ -dibromoadípico com xantogenato de sódio:



A cisão de xantogenatos foi empregada com sucesso por DJERASSI e outros (14) em 1955. Os autores prepararam ditióis com ótimos resultados pela cisão de xantogenatos de alquila, com hidrêto de lítio e alumínio.

2-1-6 - Por outros processos.

Ditióis têm sido preparados também por processos diferentes dos já citados, os quais entretanto, não foram aplicados a grande número de compostos, razão pela qual não os consideramos com maiores detalhes.

Em 1946, surgiram duas patentes, de LAZIER e outros (33) e SIGNAIGO (43), onde são descritas as preparações de alguns ditióis por hidrogenação de dissulfêtos de alquila em

Bobbio

presença de polissulfêto de cobalto. Os dissulfêtos de alquila são preparados a partir de compostos olefínicos, que são tratados, em presença de um solvente inerte, com enxôfre, a pressões que podem chegar até 1000 atmosferas, e temperaturas variando de 170° a 250°C.

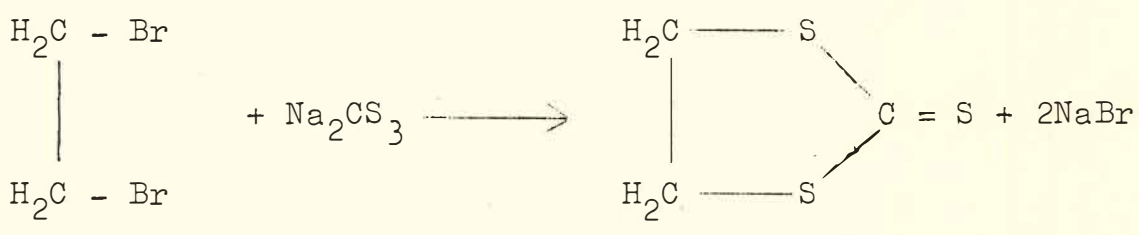
Em 1954, SOPER e outros (46) obtiveram o ácido 6,8-dimercaptooctanóico (VII), intermediário na síntese do ácido  $\alpha$ -lipóico, pelo tratamento dos ácidos 6,8-ditiobenzil-octanóico(VIII), e 6,6,8-tritiobenzil-octanóico(IX) com sódio em amônia líquida.

Para a preparação dos ácidos (VIII) e (IX) os autores seguiram o processo esquematizado na página 14a.

2-1-7 - Por cisão de tritiocarbonatos cíclicos

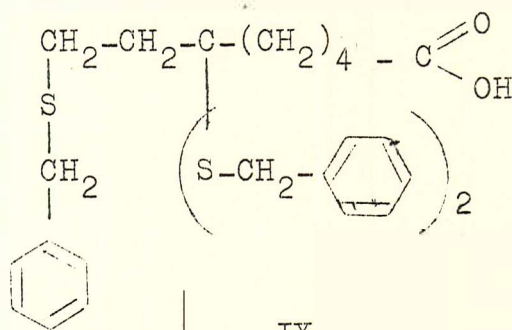
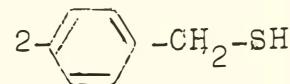
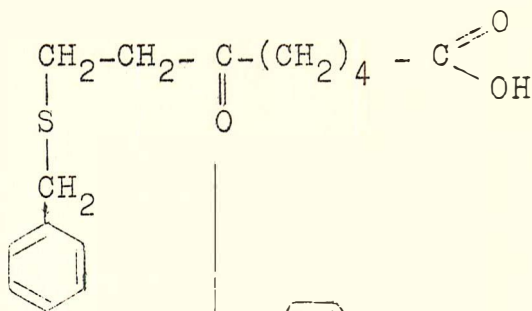
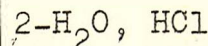
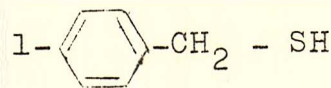
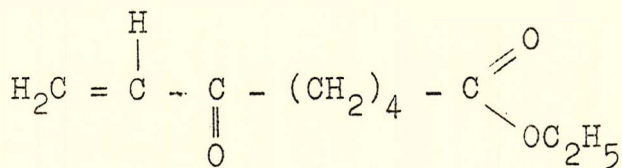
2-1-7-1 - Preparação de tritiocarbonatos

Etilenotritiocarbonato foi obtido, pela primeira vez, em 1862, por HUSEMANN (29), pela reação de 1,2-dibromoetano com tritiocarbonato de sódio:

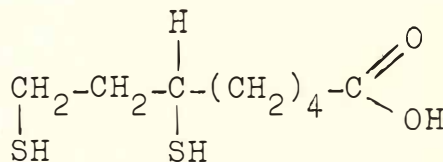
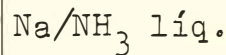


Em 1905, FRASSETTI (20) obteve, entre outros compostos, o etilenotritiocarbonato, por reação entre etilenoxantogenato e hidróxido de potássio em solução alcoólica:

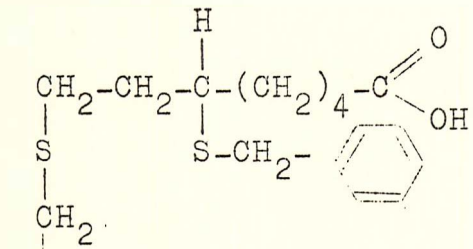
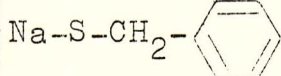
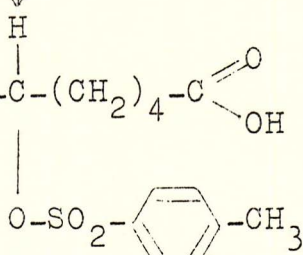
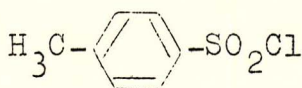
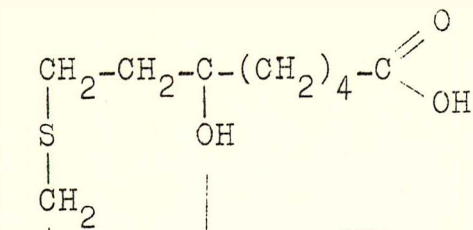
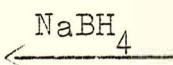
30/8/66



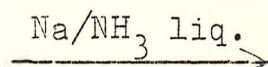
IX



VII

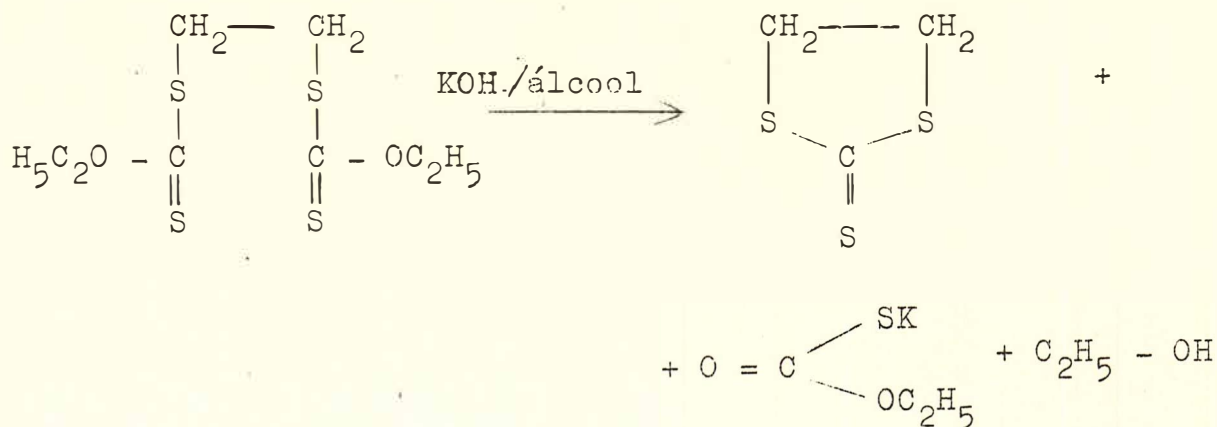


VIII





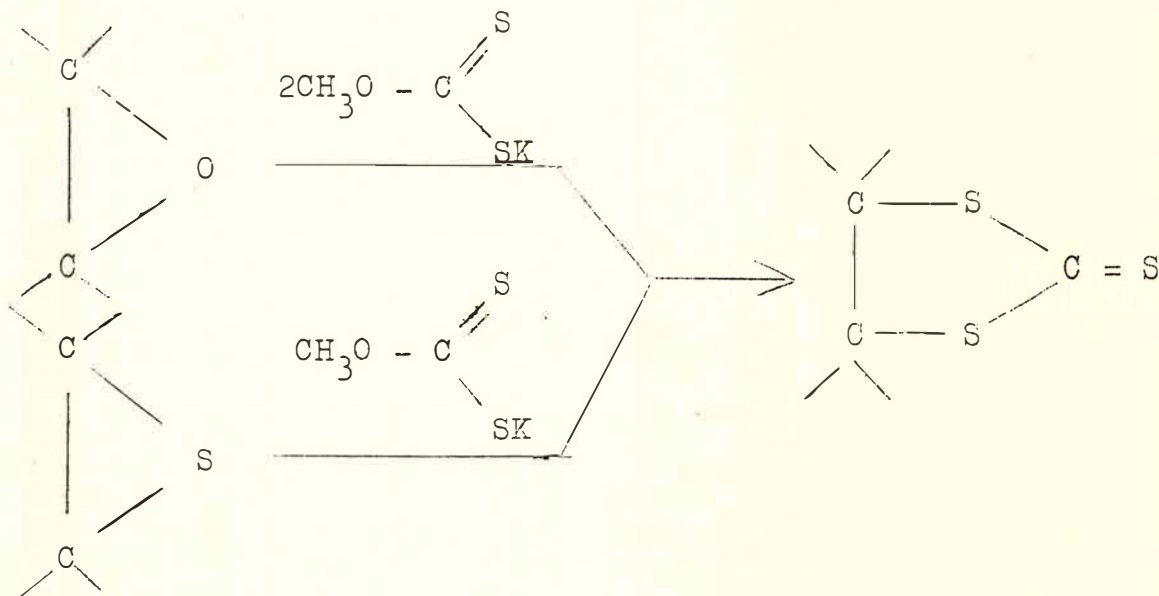
30 Bobbio



Não foi contudo mencionado o rendimento da reação.

Sòmente em 1946, foram os tritiocarbonatos estudados mais detalhadamente, em um trabalho de CULVENOR e outros(12), no qual os autores descrevem a preparação de tritiocarbonatos por reação dos respectivos epóxidos ou epissulfêtos com xantogenato de potássio.

As reações seguem o seguinte esquema geral:



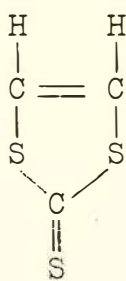
Foram assim preparados etileno-, estireno- e ciclohexeno-tritiocarbonatos, a partir dos epóxidos correspondentes, com rendimentos de 83%, 77% e 87%, respectivamente. A

reação de epissulfêto de ciclohexano com xantogenato de potássio, conduziu ao ciclohexenotritiocarbonato com 90% de rendimento. Foi estudada também a ação de ácidos tiocarbônicos sobre o epóxido e o epissulfêto de ciclohexano. Epoxiciclohexano e tritiocarbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CS}_3$ ) deram o ciclohexenotritiocarbonato com rendimento de 39%, enquanto tetra-, penta- e hexa-tiocarbonatos de sódio ( $\text{Na}_2\text{CS}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CS}_5$  e  $\text{Na}_2\text{CS}_6$ ) - com o mesmo composto, deram o tritiocarbonato, em mistura com outro produto não identificado. Esses mesmos tiocarbonatos alcalinos, com epissulfêto de ciclohexano, conduziram ao ciclohexenotritiocarbonato como único produto da reação. Porém o rendimento não foi mencionado.

Novamente CULVENOR e DAVIES (11), em 1948, estenderam os métodos de preparação de tritiocarbonatos acima descritos, a outros compostos dessa classe. Assim, prepararam propileno-, isobutileno- e 3(p-toluenossulfonil)-propileno-tritiocarbonatos a partir dos respectivos epóxidos e xantogenato de potássio. O rendimento de 70% para o propilenotritiocarbonato foi o único mencionado pelos autores.

Tritiocarbonatos foram também preparados a partir de epóxidos, por WIGGINS e MC SWEENEY (55), que sintetizaram alguns tritiocarbonatos derivados de hexitóis.

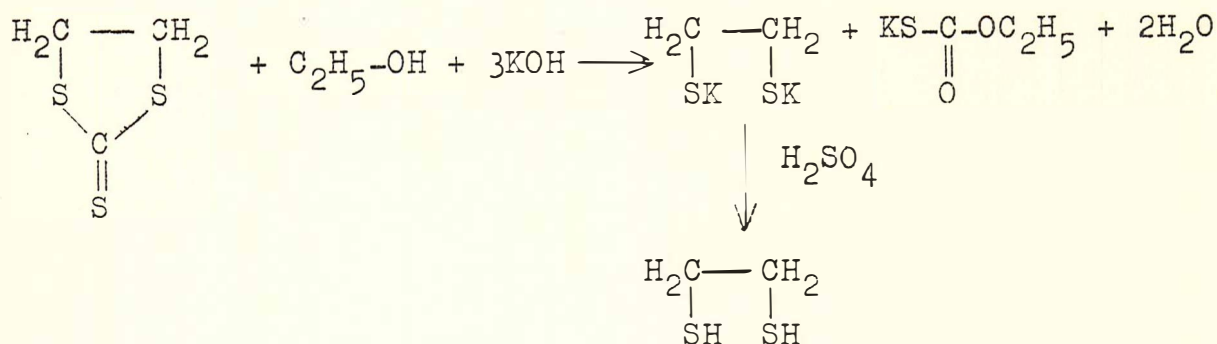
Fazendo reagir acetileno e enxôfre a  $450^\circ\text{C}$ , CHALLENGER e outros (8), em 1953, obtiveram, entre outros compostos (sulfêto de carbônio, gás sulfídrico, tiofeno e ditiofenos), uma fração de alto ponto de ebulição. Por cromatografia dessa fração em óxido de alumínio, conseguiram separar dois compostos, dos quais um era um tritiocarbonato insaturado (X).



X

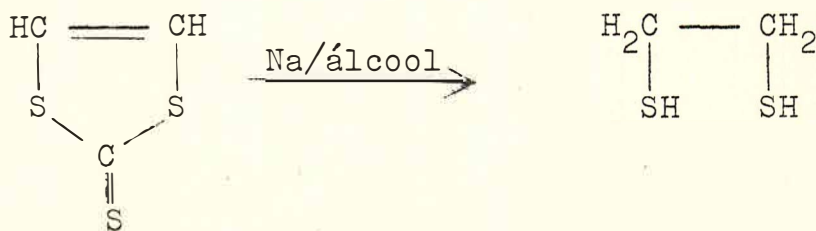
2-1-7-2 - Cisão de tritiocarbonatos

FRASSETTI (20), em 1905, preparou o 1,2-etanoditiol com rendimento de 70%, hidrolisando etilenotritiocarbonato com hidróxido de potássio em álcool, segundo a equação:



Em 1948, CULVENOR e DAVIES (11), empregando o método de FRASSETTI a outros tritiocarbonatos, prepararam os 1,2-propano- e 1,2-ciclohexano-ditióis, em rendimentos de 26% e 14%, respectivamente.

Em 1953, CHALLENGER e outros (8), prepararam o 1,2-etanoditiol pela redução com sódio em álcool do tritiocarbonato insaturado (X) por eles obtido (vide pág. 16), sem contudo mencionarem o rendimento.



Quando as nossas experiências de cisão estavam na fa se final de execução, IQBAL e OWEN (30) publicaram um trabalho no qual descrevem a obtenção de vários ditióis por cisão hidrogenolítica de tritiocarbonatos cíclicos com hidrêto de lítio e alumínio. A Tabela nº 5 reúne os resultados obtidos pelos autores.

Tabela nº 5

| Ditióis               | Rendimentos<br>% |
|-----------------------|------------------|
| 1,2-Etanoditiol       | 86               |
| 1,2-Propanoditiol     | 75               |
| 1,3-Propanoditiol     | 37               |
| 1,2-Ciclohexanoditiol | 90               |
| 2,3-Butanoditiol      | 42               |

Foram também preparados alguns ditióis derivados de hexitóis.

#### 2-2 - REAÇÃO DE ÁCIDOS CETOCOLÂNICOS COM TIÓIS

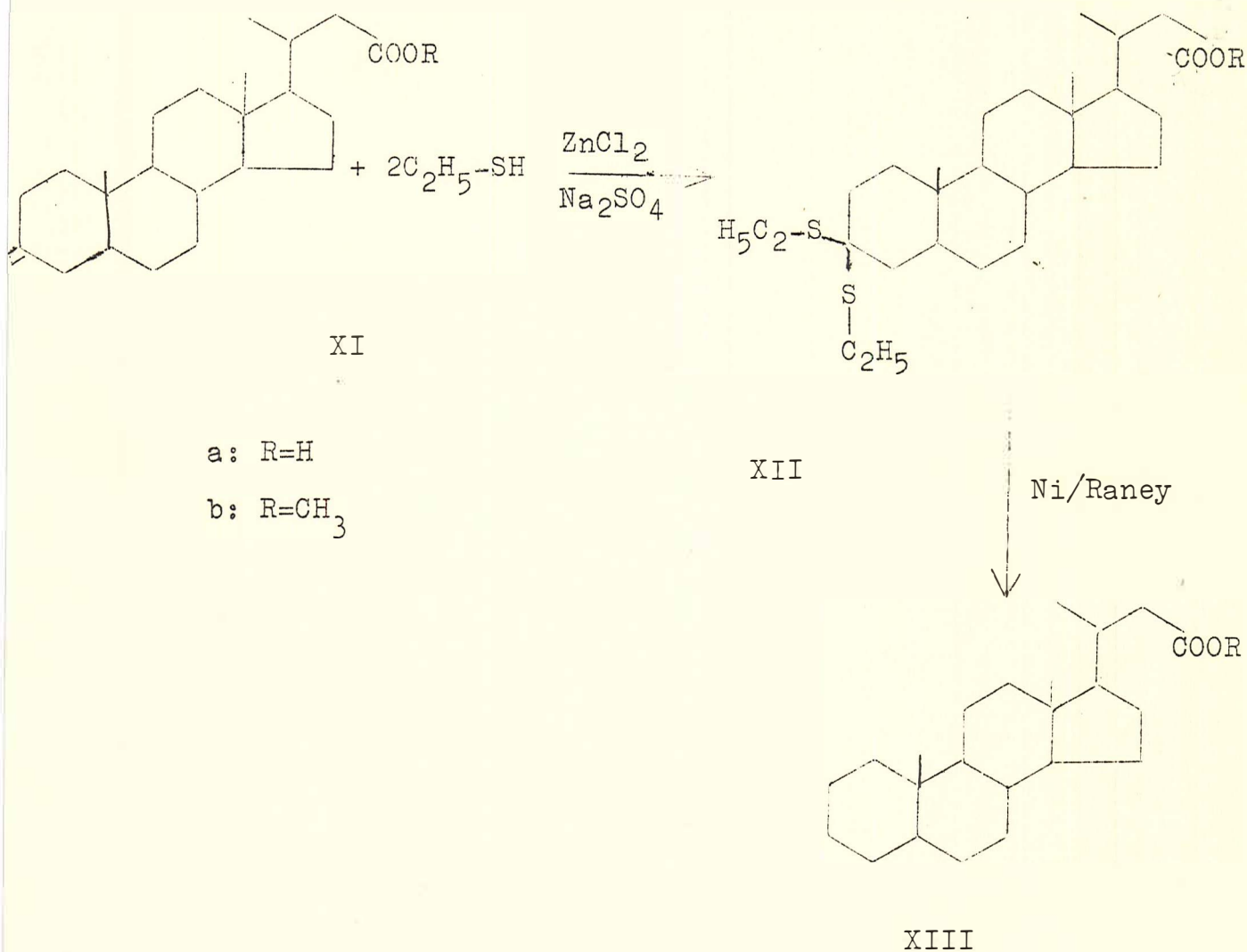
MYLIUS (37), em 1887, fazendo passar uma corrente de gás clorídrico em uma mistura de ácido dehidrocólico e tiofeno, preparou um composto contendo enxôfre. Não esclareceu a estrutura do produto obtido, uma vez que nem a estrutura do ácido dehidrocólico estava ainda elucidada. Entretanto MYLIUS concluiu, à base de resultados analíticos, que apenas um grupo carbonila do ácido dehidrocólico havia reagido com o tiofenol.

Em 1946, BERNSTEIN e DORFMAN (4), por reação entre etanotiol e ácido 3-cetocolânico (XIa) ou 3-cetocolanato de

30/3/66

metila (XIb), obtiveram os respectivos mercaptóis (XIIa, XIIb), usando cloreto de zinco e sulfato de sódio como agentes de condensação.

Por dessulfuração dos mercaptóis, foram obtidos o ácido colânico (XIIIa) e o colanato de metila (XIIIb), ficando provada assim, a estrutura daqueles compostos:

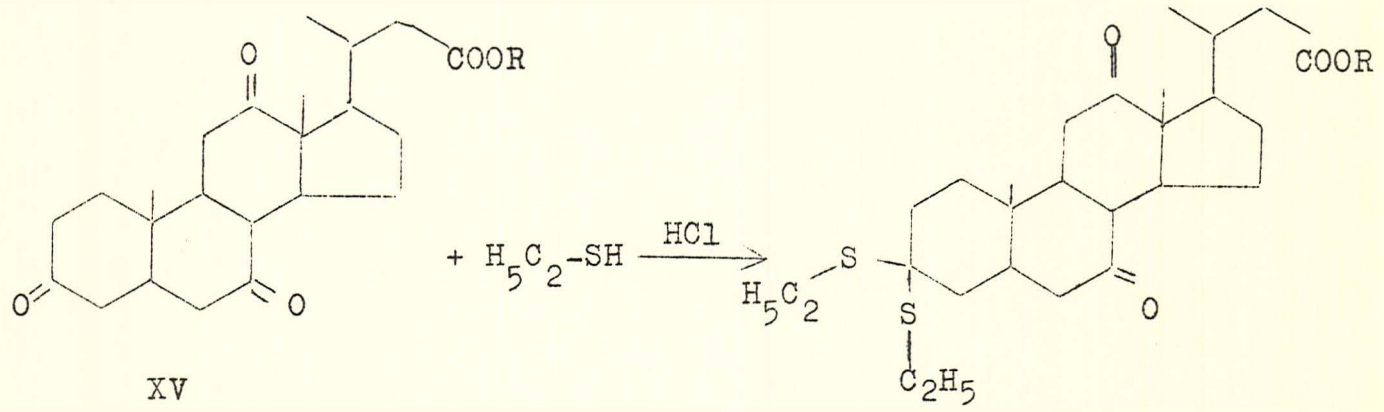


Em 1947, HAUPTMANN (25), repetindo as experiências de MYLIUS (vide pág. 18), pôde provar, por dessulfuração com níquel de Raney do produto obtido, que o composto isolado por

MYLIUS ao fazer reagir ácido dehidrocólico com tiofenol, era o mercaptol na posição 3.

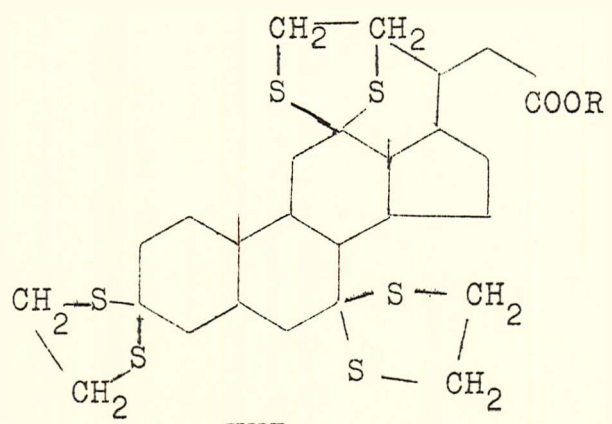
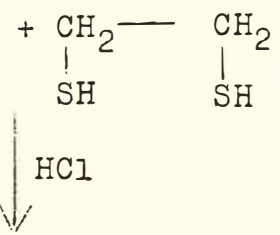
HAUPTMANN preparou também o 3-dietilmercaptol do ácido dehidrocólico (XIVa) e do seu éster etílico (XIVb), fazendo passar uma corrente de gás clorídrico em uma mistura de ácido dehidrocólico (XVa) ou dehidrocolato de etila (XVb) e etanotiol.

Nesse mesmo trabalho, aquêle autor, pela primeira vez, descreve a preparação de mercaptóis do ácido dehidrocólico com ditióis. Assim, preparou os 3,7,12-tris-etilenomercaptóis do ácido dehidrocólico (XVIa) e respectivo éster etílico (XVIb), empregando aqui também o método da passagem de gás clorídrico na mistura de reagentes.



XV

XIV

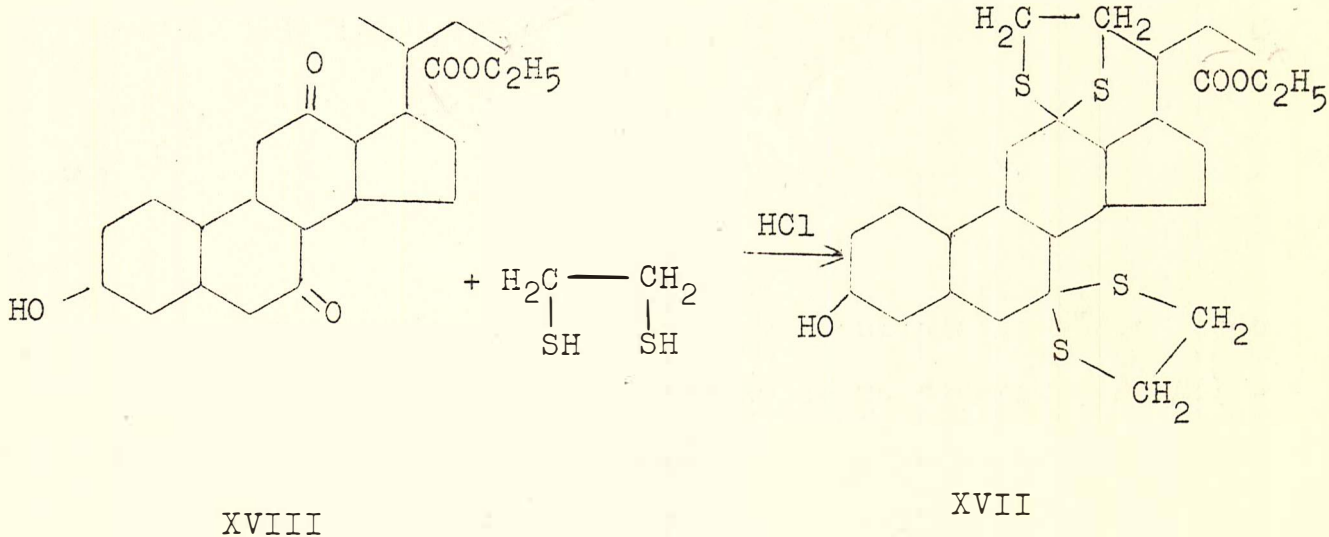


XVI

- a: R=H
- b: R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

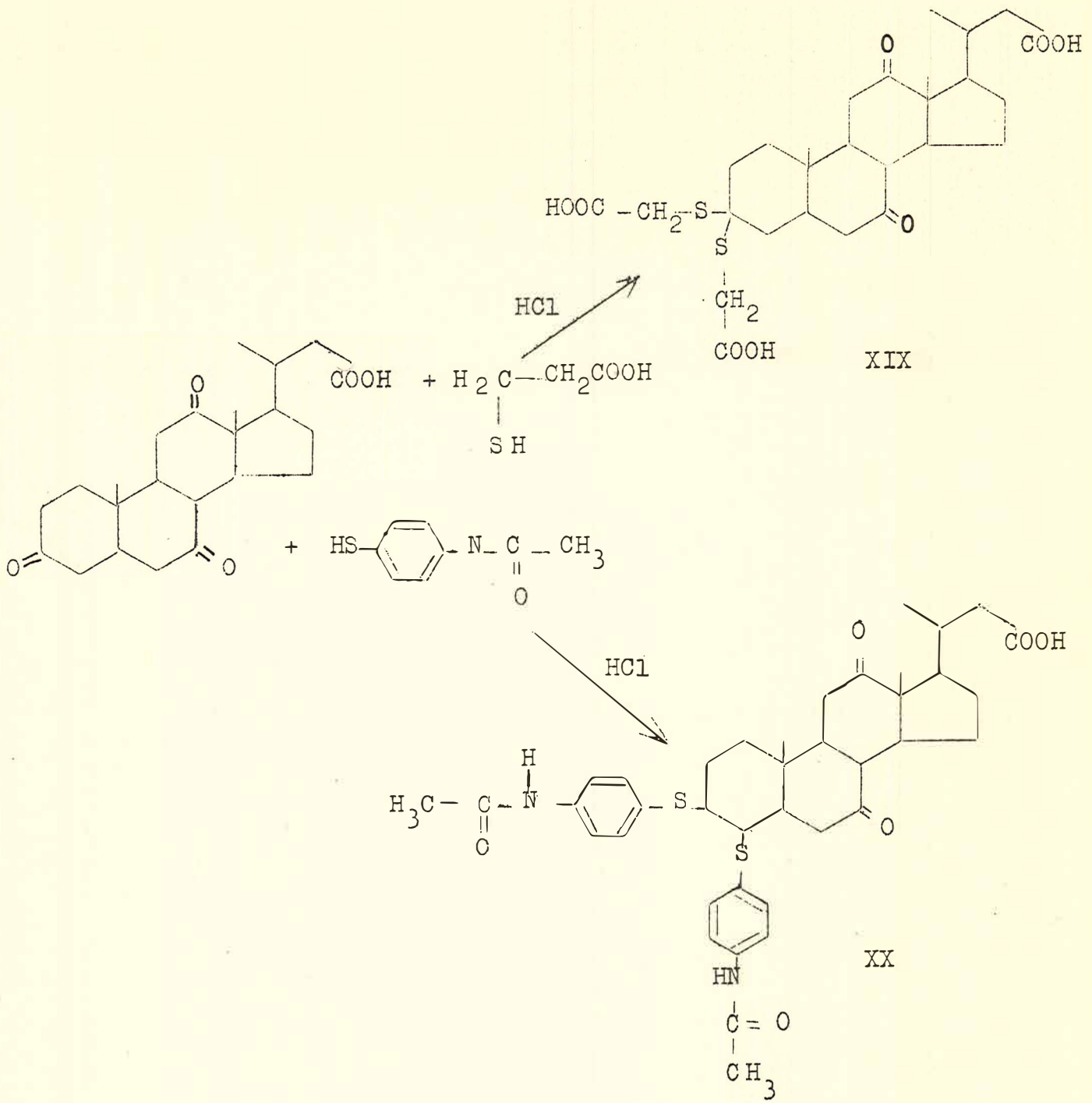
Empregando cloreto de zinco e sulfato de sódio como agentes de condensação para a reação acima descrita, HAUPTMANN obteve um composto cuja análise indicou que se tratava do bis-etilenomercaptol do dehidrocolato de etila. Contudo, a estrutura desse composto não foi provada.

Foi preparado também, pelo processo de gás clorídrico, o 7,12-bis-etilenomercaptol do 3-hidroxi-7,12-dicetocolato de etila (XVII), por reação entre o éster correspondente (XVIII) e 1,2-etanoditiol.



Em 1949, JONES e outros(31), fazendo reagir alguns tiocompostos com ácido dehidrocólico, também observaram que os monotióis reagem apenas com cetogrupos na posição 3. Assim, fazendo reagir o ácido dehidrocólico (XVa) com ácido tioglicólico e com p-acetamidotiofenol, os autores obtiveram os ácidos 7,12-diceto.-3,3-dicarboximetilcolânico (XIX) e 7,12-diceto.-3,3-di-p-acetamidofeniltiocolânico (XX).

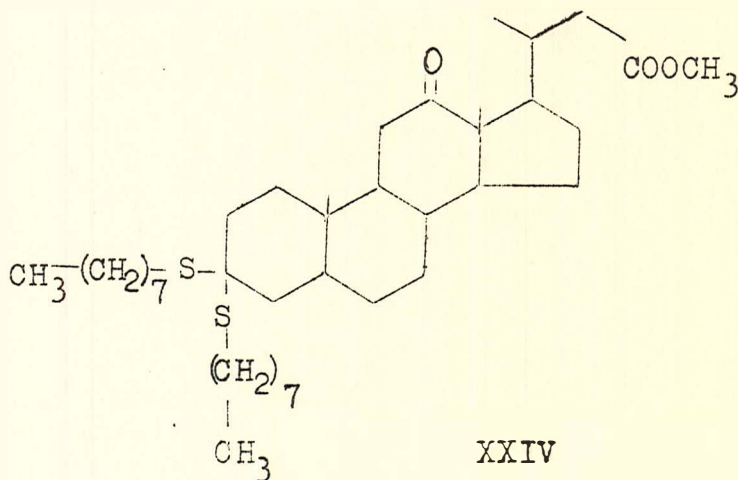
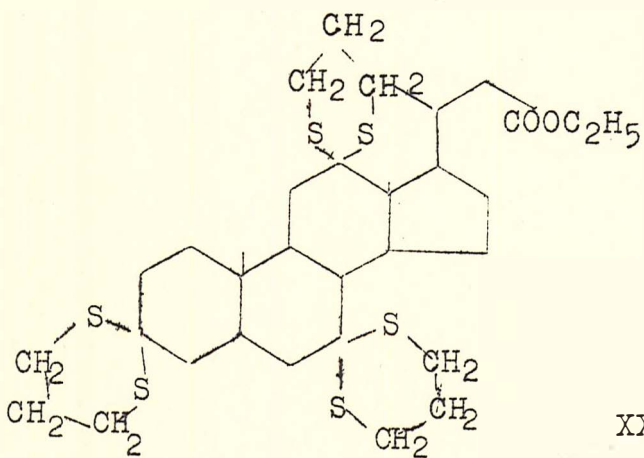
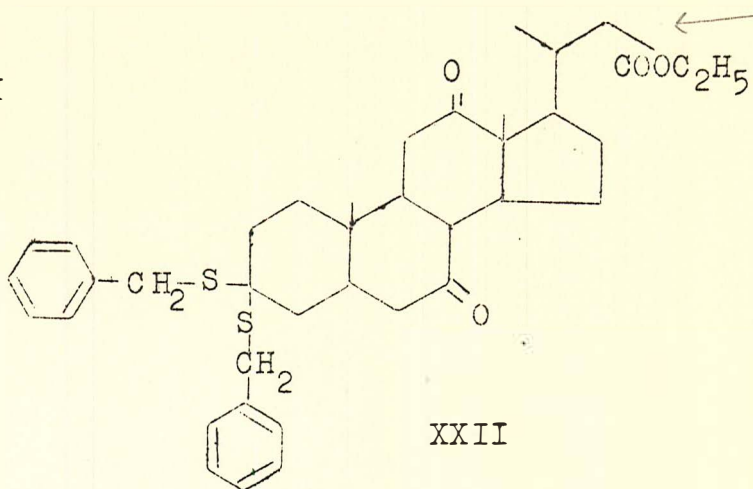
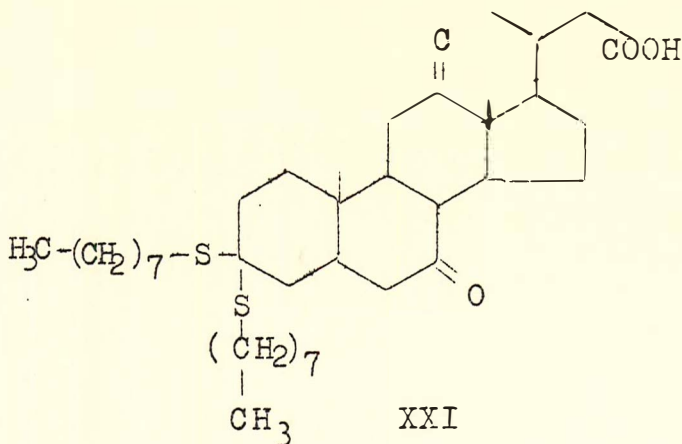
30Bokkio



MOURA CAMPOS (38), em 1950, também preparou alguns mercaptóis do ácido dehidrocólico e seu éster etílico. Entre eles, o 3-dioctilmercaptol do ácido dehidrocólico (XXI), o 3-dibenzilmercaptol do dehidrocolato de etila (XXII) e o 3,7,12 tris-trimetilenomercaptol do dehidrocolato de etila (XXIII). Preparou, também, o 3-dioctilmercaptol do 3,12-dice



tocolanato de metila (XXIV).



## 3 - MATERIAL E MÉTODOS

## 3-1 - PREPARAÇÃO DE DITIÓIS

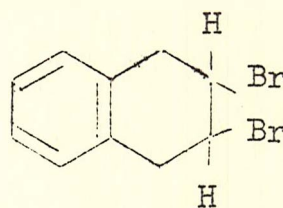
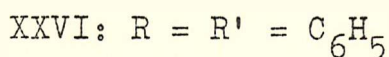
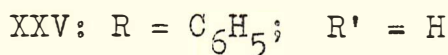
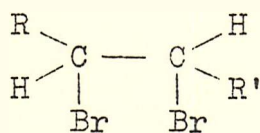
3-1-1 - Por cisão de dixantogenatos.

Dois foram os métodos de preparação de ditióis por nós empregados no decorrer do presente trabalho: cisão de xantogenatos e cisão de tritioarbonatos, compostos que foram também preparados por nós.

Pareceu-nos interessante, em primeiro lugar, aplicarmos à preparação de ditióis, o método de preparação de monitióis de DJERASSI e outros (14).

Preparamos os dixantogenatos vicinais a partir dos dibromocompostos e etilxantogenato de sódio.

Para as nossas experiências empregamos três dibromocompostos vicinais: 1,2-dibromofeniletano (XXV), 1,2-dibromo-1,2-difeniletano (XXVI) e 2,3-dibromotetraleno (XXVII).



XXVII

3-1-2 - Por cisão de tritioarbonatos

## 3-1-2-1 - Preparação de tritioarbonatos.

Pelos trabalhos mencionados na revisão bibliográfica (vide pág. 15), vemos que tritioarbonatos podem ser convenientemente preparados a partir dos epóxidos ou epissulfetos correspondentes e xantogenato de potássio.

Para os nossos trabalhos escolhemos o processo a par

30/5/54

tir dos epóxidos, tanto pelo fato de já possuímos alguns desses compostos, como também porque verificamos que outros epóxidos poderiam ser facilmente preparados por oxidação de compostos olefínicos com vários perácidos, como o peracético, o perbenzóico e o monoperftálico.

Nas nossas preparações usamos, sempre que possível, o ácido peracético, que apesar de se decompor facilmente com explosão, apresenta a vantagem, em relação aos outros perácidos, de ser mais facilmente preparado.

As preparações dos ácidos perbenzóico e monoperftálico são muito trabalhosas e sempre conduzem a rendimentos mais baixos do que a preparação do ácido peracético.

Preparamos os epóxidos, sempre que usamos o ácido peracético, da maneira análoga àquela descrita por FINDLAY e outros (18) para o ácido epoxioléico. Alguns dos epóxidos, como os de 1,2-ciclohexano e 1,2-tetraleno (4-1-1 e 4-2-2), foram isolados por destilação. No entanto, devido à grande facilidade com que também esses compostos se decompõem explosivamente, os outros epóxidos preparados foram submetidos, sem posterior purificação, à reação com xantogenato de potássio, sem prejuízo dos rendimentos das reações.

### 3-1-2-2 - Cisão de triticarbonatos.

A preparação de ditióis a partir de triticarbonatos, requer um método que permita a cisão desses compostos em condições favoráveis ao isolamento dos ditióis.

Considerando os escassos dados da literatura, julgamos oportuno, antes de mais nada, repetir com os nossos produtos, a hidrólise alcalina empregada por outros autores, e também procurar outros métodos de cisão de triticarbonatos, con

3082410

venientes para a obtenção de ditióis.

Os métodos de cisão de tritio carbonatos estudados no decorrer deste trabalho, foram:

- 1 - Hidrólise com hidróxido de potássio;
- 2 - Cisão com sódio em álcool;
- 3 - Cisão com amálgama de zinco e gás clorídrico;
- 4 - Cisão com cloridrato de semicarbazida;
- 5 - Cisão com hidrêto de lítio e alumínio.

3-2 - REAÇÃO DE ÁCIDOS CETOCOLÂNICOS COM TIÓIS

3-2-1 - Preparação de mercaptóis.

Para as preparações dos mercaptóis do dehidrocolato de etila e ditióis, usamos sempre a passagem de gás clorídrico pela mistura de reagentes como agente de condensação.

3-2-2 - Dessulfuração de mercaptóis.

Os mercaptóis preparados com alguns ditióis e dehidrocolato de etila, foram dessulfurados com uma suspensão de níquel de Raney em álcool etílico. Foi usado também álcool etílico como solvente para os mercaptóis.

## 4 - RESULTADOS OBTIDOS

## 4-1 - PREPARAÇÃO DE CICLOHEXENOTRITIOCARBONATO

4-1-1 - Preparação de epoxiciclohexano.

A uma solução aquosa de ácido peracético (contendo 40 g de ácido peracético), previamente resfriada a 15°C, foram adicionados lentamente e sob agitação, 32,0 g de ciclohexeno (389,5 milimoles) em quantidades tais a não permitirem que a temperatura ultrapassasse 25°C. Depois de todo o ciclohexeno ter sido adicionado, o frasco de reação foi deixado por mais três horas à temperatura de 20-25°C, ainda com agitação continuada. Após as três horas, 80% do ácido peracético haviam sido consumidos (a quantidade de ácido peracético consumida na reação foi verificada cada meia hora por titulação). Foram então juntados 1.500 ml de água, e o óxido formado foi extraído com três porções de 150 ml cada, de éter sulfúrico. Os extratos etéreos foram reunidos, lavados com água e secos sobre cloreto de cálcio anidro e concentrados a pressão reduzida. O resíduo foi destilado, sendo recolhida a fração que passou entre 130-133°C.

P.E. indicado para o epoxiciclohexano = 131-132° C (23).

Rendimento = 27,2 g (71% do teórico)

4-1-2 - Reação de epoxiciclohexano com xantogenato de potássio.

Uma solução de 22,0 g de hidróxido de potássio em 100 ml de álcool metílico contendo 29 ml de sulfeto de carbônio, foi tratada a temperatura ambiente com 15,2 g (155,1 milimoles) de epoxiciclohexano, durante 24 horas. Foram en-

30 Bobbio

- 28 -

tão juntados 500 ml de água e o sulfeto de carbônio em excesso foi evaporado em banho-maria. Houve separação de um óleo côm de laranja que cristalizou depois de aproximadamente duas horas na geladeira. Os cristais foram separados por filtração e recristalizados duas vezes de benzeno e álcool etílico.

P.F. = 169-170°C (P.E. indicado para ciclohexenotritiocarbonato = 169°C (12)

Rendimento = 21,5 g (73% do teórico).

#### 4-2 - PREPARAÇÃO DE 1,2-DIHDRONAFTALENOTRITIOCARBONATO

##### 4-2-1 - Preparação de 1,2-dihidronaftaleno (50)

Treze g (99,8 milimoles) de 2,3-dihidronaftaleno, foram dissolvidos em 200 ml de uma solução de aproximadamente 5% de etóxido de sódio em álcool etílico e a mistura aquecida durante oito horas a 140-150°C em ampola fechada. A seguir o produto da reação foi destilado em corrente de vapor e as primeiras frações destiladas, ricas em álcool etílico, foram concentradas em banho-maria. O resíduo dessa evaporação, mais as últimas frações da destilação em corrente de vapor, foram reunidas e extraídas com éter sulfúrico. O extrato etéreo foi lavado com água, sêco sôbre cloreto de cálcio anidro e o éter evaporado à pressão reduzida. O 1,2-dihidronaftaleno, que ficou no resíduo da evaporação também foi destilado à pressão reduzida.

P.E. = 84-86°C/12 mm (P.E. indicado para 1,2-dihidronaftaleno = 84-85°C/12 mm (50).

Rendimento: 11,8 g (91% do teórico).

308 B. 110

- 29 -

#### 4-2-2 - Preparação de 1,2-epoxitetraleno

A 200 ml de uma solução aquosa de ácido peracético contendo 8 g de ácido, e previamente resfriada a 15°C foram juntados lentamente e sob agitação 13,0 (99,8 milimoles) de 1,2-dihidronaftaleno. A reação foi feita exatamente como na oxidação de ciclohexeno com ácido peracético (4-1). Após três horas de reação foram juntados 250 ml de água e o epóxido extraído com três porções de 50 ml cada uma de éter sulfúrico. Os extratos etéreos reunidos foram lavados com água, sêcos sôbre cloreto de cálcio anidro e o eter evaporado à pressão reduzida. O epóxido, obtido no resíduo, foi cuidadosamente destilado à pressão reduzida.

P.E. = 85-87°C/2 mm (P.E. indicado para 1,2-epoxitetraleno = 86-88°C/2 mm (51)).

Rendimento: 10,3 g (71% do teórico).

#### 4-2-3 - Reação de 1,2-epoxitetraleno com xantogenato de potássio.

Uma solução de 14 g de hidróxido de potássio em 75 ml de álcool metílico contendo 18 ml de sulfêto de carbônio, foi tratada à temperatura ambiente com 14,6 g (99,8 milimoles) de 1,2-epoxitetraleno e a mistura foi deixada a temperatura ambiente durante uma semana. Foram então juntados 500 ml de água e o sulfêto de carbônio restante foi evaporado em banho-maria. O óleo côr de laranja que se separou foi extraído com benzeno. O extrato benzênico foi lavado com água, sê sôbre cloreto de cálcio e o benzeno evaporado à pressão reduzida. O resíduo, óleo côr de laranja, cristalizou após dois dias na geladeira. O sólido foi recristalizado de benzeno e

álcool etílico.

P.F. = 185-187°C

Rendimento = 17,1 g (72% do teórico)

Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_{11}H_{10}S_3$  : 40,34%

Encontrado: 40,63%

4-3 - PREPARAÇÃO DE FENILETANO-1,2-DIXANTOGENATO

4-3-1 - Preparação de 1,2-dibromofeniletano

Uma solução de 34 g de bromo em 340 ml de clorofórmio, foi adicionada, às gotas, a uma solução de 20,8 g (191,0 milimoles) de estireno em 35 ml de clorofórmio, previamente resfriada a 5°C. Terminada a adição de bromo, a solução foi agitada até que a coloração da solução se tornasse apenas ligeiramente avermelhada. O clorofórmio foi destilado à pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado de álcool etílico e água.

P.F. = 72-74°C (P.F. indicado para 1,2-dibromofeniletano = 72-74°C (53)).

4-3-2 Reação de 1,2-dibromofeniletano com etil-xantogenato de sódio.

À uma solução de 20,3 g (768,9 milímoles) de 1,2-dibromofeniletano em 100 ml de acetona, foi juntada às gotas e sob agitação, uma solução de 40 g de xantogenato de sódio em 800 ml de acetona, havendo imediata separação de brometo de sódio. A mistura foi agitada ainda por mais uma hora, depois de todo o xantogenato ter sido adicionado. O brometo



90 Bobbio

- 31 -

de sódio foi separado por filtração e a solução acetônica foi concentrada à pressão reduzida. Do resíduo, constituído por um óleo côm de laranja, após duas horas na geladeira, foi obtido um composto amarelo, cristalizado. Recristalizado de benzeno e álcool etílico, fundiu entre 86,5-88°C.

Rendimento = 21,6 g (81% do teórico)

Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_{14}H_{18}S_4O_2$ : 86,99%

Encontrado: 36,74%

4-4 - REDUÇÃO DE FENILETANO-1,2-DIXANTOGENATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO.

Uma solução de 22,5 g (649,5 milimoles) de fenileta no-1,2-dixantogenato em 50 ml de éter anidro, foi adicionada lentamente e com agitação, a uma suspensão de 7,0 g de hidrêto de lítio e alumínio em 150 ml de éter anidro, e a mistura fervida a refluxo durante quatro horas. O excesso de hidrêto de lítio e alumínio foi destruído pela adição cuidadosa de acetato de etila gelado e água e a mistura acidulada com ácido sulfúrico a 10%. A camada etérea foi separada e extraída três vezes com solução a 10% de hidroxido de sódio. Os extratos alcalinos reunidos foram acidulados com ácido clorídrico a 20% e extraída com éter. A camada etérea foi lavada com água, sêca sôbre sulfato de sódio anidro e o éter evapora do à pressão reduzida.

P.E. = 98-100,5°C/4mm

Rendimento = 8,6 g (78% do teórico).

J. G. Bokkai

- 32 -

Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_8H_{10}S_2$ : 37,64%

Encontrado: 37,46%

4-5 - PREPARAÇÃO DE 1,2-DIFENILETANO-1,2-DIXANTOGENATO

4-5-1 - Preparação de 1,2-dibromo-1,2-difeniletano

À uma solução de 14,4 g (79,8 milimoles) de estilbeno em 50 ml de clorofórmio, resfriada em banho de gelo e sal, foi adicionada lentamente, sob agitação 150 ml de uma solução a 10% de bromo em clorofórmio, e a solução agitada até se tornar fracamente avermelhada. O clorofórmio foi evaporado à pressão reduzida, e o resíduo recristalizado de clorofórmio.

P.F. = 237-238°C (P.F. indicado para o 1,2-difenil-1,2-dibromoetano = 237°C (56))

Rendimento = 19,6 g (72% do teórico).

4-5-2 - Reação de 1,2-dibromo-1,2-difeniletano com etilxantogenato de sódio.

À uma solução de 26,2 g (77,0 milinoles) de 1,2-dibromo-1,2-difeniletano em 140 ml de acetona, foi adicionada uma solução de 40 g de etilxantogenato de sódio em 800 ml de acetona, da maneira descrita em 4-3-2.

Por concentração da solução à pressão reduzida, houve precipitação de cristais brancos, que foram separados por filtração e identificados pelo ponto de fusão de mistura como sendo estilbeno.

P.F. = 123-124,5°C

P.F. indicado para estilbeno: 124°C

P.F. da mistura: 123-124°C

Rendimento: 1,9 g (13% do teórico).

Do filtrado, por concentração à pressão reduzida, foram obtidos 27,6 g de óleo côr de laranja, que não cristalizou, e que foi usado sem posterior purificação, na redução com hidrêto de lítio e alumínio.

Rendimento do produto impuro = 27,6 g (85% do teórico).

4-6 - REDUÇÃO DE 1,2-DIFENILETANO-1,2-DIXANTOGENATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO.

Uma solução de 7,6 g (19,4 milimoles) de 1,2-difeniletano-1,2-dixantogenato em 50 ml de éter anidro, foi adicionada lentamente e sob agitação a uma suspensão de 1,5 g de hidrêto de lítio e alumínio em 50 ml de éter anidro e a mistura fervida a refluxo durante quatro horas. O excesso de hidrêto de lítio e alumínio foi destruído por adição de água gelada. A mistura foi acidulada com ácido sulfúrico a 10% e a camada estérea que se separou, foi extraída três vezes com solução a 10% de hidróxido de sódio. Os extratos alcalinos reunidos foram acidulados com ácido clorídrico a 20% e extraídos com éter. A camada etérea foi lavada com água, sêca sôbre sulfato de sódio anidro e o éter evaporado à pressão reduzida. Houve separação de cristais brancos.

P.F. = 215-217°C

Rendimento = 3,7 g (83% do teórico)

Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_{14}H_{14}S_2$  : 26,01%

Encontrado: 25,98%

## 4-7 - PREPARAÇÃO DE 2,3-DIBROMOTETRALENO

4-7-1 - Preparação de 1,4-difeniltetraleno

A uma solução de 12,8 g (100,0 milimoles) de naftaleno em 300 ml de álcool etílico absoluto, foram juntados sob agitação, 22 g de sódio metálico. Depois de todo o sódio ter sido adicionado, a mistura foi aquecida sob refluxo até que todo sódio tivesse reagido. O produto de reação foi submetido a destilação com vapor, sendo que as primeiras frações, ricas em álcool etílico, foram concentradas em banho-maria. O resíduo dessa evaporação, mais as últimas frações obtidas na destilação, foi extraído com éter sulfúrico. O extrato etéreo foi lavado com água, sêco sôbre cloreto de cálcio e o éter evaporado a pressão reduzida. O resíduo da destilação, líquido, que solidifica a baixa temperatura (aproximadamente 20°C) foi usado sem posterior purificação.

Rendimento do produto impuro = 12,2 g (95% do teórico).

4-7-2 - Reação de 1,4-dihidronaftaleno com bromo (50)

Uma solução de 16 g de bromo em 160 ml de clorofórmio foi adicionada gôta a gôta, sob agitação, a uma solução de 13,0 g (99,8 milimoles) de 1,4-dihidronaftaleno em 200 ml de clorofórmio previamente resfriada a 0°C.

O clorofórmio foi em seguida destilado a pressão reduzida, dando como resíduo, cristais brancos de dibromotetraleno, que foram recristalizados de éter de petróleo.

P.F. = 71-73,5°C (P.F. indicado para 2,3-dibromotetraleno 73,5-74°C (49)).

Rendimento = 19,7 g (68% do teórico)

4-8 - REAÇÃO DE 2,3-DIBROMOTETRALENO COM ETILXANTOGENATO DE SÓDIO.

A uma solução de 10,2 g (35,2 milimoles) de 2,3-dibromotetraleno preparado de acôrdo com 4-7, em 50 ml de acetona, foi adicionada às gôtas e sob agitação uma solução de 20g de etilxantogenato de sódio em 400 ml de acetona. Terminada a adição, a mistura foi agitada por mais uma hora, sem ter havido formação de precipitado de brometo de sódio. A solução acetônica foi concentrada à pressão reduzida até aproximadamente metade do volume inicial, quando houve aparecimento de cristais brancos que foram identificados, pelo ponto de fusão de mistura, como sendo de 2,3-dibromotetraleno. Foram recuperados 9,8 g de 2,3-dibromotetraleno (96%).

P.F. = 73-75°C (P.F. indicado para o 2,3-dibromotetraleno 73,5-74°C (49))

P.F. de mistura com 2,3-dibromotetraleno = 73-74,5°C.

4-9 - REAÇÃO DE 1,1-DIFENILETILENO COM ÁCIDO PERACÉTICO

A 500 ml de uma solução aquosa de ácido peracético contendo 21 g do ácido, previamente resfriada a 15°C, foram juntados lentamente e sob agitação 36,0 g (199,7 milimoles) de 1,1-difeniletileno em quantidades tais que a temperatura da mistura não ultrapassasse 25°C. Depois de todo o 1,1-difeniletileno ter sido adicionado, a reação foi deixada por três horas à temperatura de 20-25°C, ainda com agitação. Foram então juntados 750 ml de água e o produto da reação extraída três vezes com 150 ml de éter etílico cada vez. Os extratos etéreos reunidos, foram lavados com água, secos sobre cloreto de cálcio anidro, e o éter evaporado à pressão reduzida, dando um

30 Bebbio

- 36 -

resíduo branco cristalino que foi identificado pelo ponto de fusão de mistura, como sendo 1,1-difeniletilenoglicol.

Rendimento = 34,7 (81% do teórico calculado em 1,1-difeniletilenoglicol).

P.F. = 121-122°C (P.F. indicado para 1,1-difeniletilenoglicol = 121°C (39)).

P.F. indicado para epoxi-1,1-difeniletano = 56°C (32)

P.F. mistura com 1,1-difeniletilenoglicol autêntico = 122,5-123°C.

#### 4-10 - REAÇÃO DE 1,1-DIFENILETILENO COM ÁCIDO PERBENZÓICO

A uma solução de 28 g de ácido perbenzóico em 450 ml de clorofórmio previamente resfriada a 0°, foram adicionados 36,0 g (199,7 milimoles) de 1,1-difeniletileno e a solução mantida a 0° durante 24 horas com eventual agitação. O ácido benzóico formado foi separado da solução clorofórmica pela adição de uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio. Em seguida a camada clorofórmica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e o clorofórmio evaporado à pressão reduzida. O resíduo, branco cristalino fundiu entre 55-80°C. O produto foi extraído com álcool absoluto, dissolvendo somente em parte. Do extrato, por concentração foram obtidos - 1,7 g de cristais brancos, que fundiram entre 55-59,5°C.

P.F. = 55-59,5°C (P.F. indicado para epoxi-1,1-difeniletano 56°C (32)).

Rendimento = 1,7 g (7% do teórico)

## 4-11 - PREPARAÇÃO DE EPOXI-1,1-DIFENILETANO

4-11-1 - Preparação de 1,2-difeniletano

A uma solução de 3,6 g (20,0 milimoles) do 1,1-difeniletano em 20 ml de clorofórmio, previamente resfriada em banho de gelo e sal, foi adicionada lentamente, sob agitação, 36 ml de uma solução a 10% de bromo em clorofórmio. A solução foi então concentrada até aproximadamente 2/3 do volume inicial, tendo-se o cuidado de não deixar a temperatura ultrapassar 30°C.

4-11-2 - Reação do produto obtido em 4-11-1 - com carbonato de sódio.

À solução obtida na reação anterior foram juntados 4 g de carbonato de sódio dissolvidos em 20 ml de água e a mistura agitada durante 8 h a 30°C. O clorofórmio foi evaporado, deixando um resíduo oleoso amarelado que foi extraído com éter etílico e seco sobre sulfato de sódio anidro. Por evaporação do éter, formaram-se cristais brancos, que fundiram entre 60 e 71°C.

Rendimento do produto impuro: 1,9 g (34% do teórico).

## 4-12 - PREPARAÇÃO DE ETILENOTRITIOCARBONATO

Uma solução de 28 g de hidróxido de potássio em 150 ml de álcool metílico contendo 36 ml de sulfeto de carbônio, foi tratada a temperatura de 5°C com 8,8 g (199,7 milimoles) de óxido de etileno e a temperatura da reação mantida entre 0 e 5°C. Depois de aproximadamente meia hora, formaram-se cristais amarelos que foram filtrados e lavados com álcool metílico gelado. Depois de duas recristalizações de

benzeno e éter de petróleo, foram obtidos 26,4 g de cristais amarelos.

P.F. = 34-35°C (P.F. indicado para o etilenotritio carbonato: 36-37°C (12).

Rendimento = 26,4 g (97% do teórico)

#### 4-13 - PREPARAÇÃO DE 1,4-DIHDRONAFTALENOTRITIOCARBONATO

##### 4-13-1 - Preparação de 2,3-epoxitetraleno.

A 200 ml de uma solução aquosa de ácido peracético, contendo 8 g de ácido, previamente resfriada a 15°C, foram juntados lentamente e sob agitação, 13,0 g (99,8 milimoles) de 1,4-dihidronaftaleno. A reação foi feita exatamente como na oxidação de ciclohexano com ácido peracético, 4-1-1. Após três horas de reação foram juntados 250 ml de água e o epóxido foi extraído com três porções de 50 ml cada uma de éter sulfúrico. Os extratos etéreos reunidos foram lavados com água, sêcos sobre cloreto de cálcio anidro e o éter evaporado à pressão reduzida. O resíduo foi usado sem posterior purificação.

Rendimento do produto impuro = 10,9 g (75% do teórico).

##### 4-13-2 - Reação de 2,3-epoxitetraleno com xantogenato de potássio.

Uma solução de 14 g de hidróxido de potássio em 75 ml de álcool metílico contendo 18 ml de sulfêto de carbônio, foi tratada à temperatura ambiente com 14,6 g (99,8 milimoles) de 2,3-epoxitetraleno e a mistura foi deixada à temperatura ambiente durante 5 dias. Foram então juntados 500 ml de água, e o sulfêto de carbônio em excesso foi evaporado em banho-maria.



Houve separação de um óleo côm de laranja que foi extraído com benzeno. O extrato benzênico foi lavado com água, sêco sôbre cloreto de cálcio e o benzeno evaporado à pressão reduzida, deixando como resíduo um óleo côm de laranja, que solidificou após 24 horas na geladeira dando um sólido amarelo, cristalino. Foram feitas duas recristalizações de benzeno e álcool etílico, obtendo-se assim cristais amarelos de 1,4-dihidronaftaleno tritioarbonato.

P.F. = 192-194°C.

Rendimento = 18,9 g (80% do teórico).

#### Análise do enxôfre:

Calculado para  $C_{11}H_{10}S_3 = 40,34\%$

Encontrado = 40,56%

#### 4-14 - PREPARAÇÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO.

Uma solução de 37 g de hidróxido de potássio em 200 ml de álcool metílico contendo 45 ml de sulfêto de carbônio, foi tratada à temperatura de 5°C com 15,0 g (258,2 milimoles) de epoxipropano e a mistura deixada uma semana à temperatura ambiente. Houve separação de um óleo côm de laranja, que foi extraído com três porções de 100 ml cada, de éter sulfúrico. O extrato etéreo foi lavado com água, sêco sôbre sulfato de sódio anidro e o solvente eliminado à pressão reduzida. O propilenotritioarbonato, foi separado do resíduo por destilação à pressão reduzida.

P.E. = 163-167°C /14 mm (P.E. indicado para propilenotritioarbonato = 136°C /0,2 mm (11)).

Rendimento = 26,6 g (68% do teórico)

Análise de enxôfre:Calculado para  $C_4H_6S_3$  = 64,07%

Encontrado = 63,78%

## 4-15 - PREPARAÇÃO DE 1,2-OCTENOTRITIOCARBONATO.

A uma solução de 30 g de hidróxido de potássio em 150 ml de álcool metílico, contendo 40 ml de sulfêto de carbônio, foram adicionados, a temperatura ambiente, 24,5 g (191,0 milimoles) de 1,2-epoxioctano e a mistura deixada durante uma semana a 30°C. Foram juntados então 500 ml de água e o sulfêto de carbônio em excesso, evaporado em banho-maria. Houve separação de um óleo côr de laranja, que foi extraído com benzeno. A camada benzênica, depois de separada, foi lavada com água, sêca sôbre cloreto de cálcio anidro e o benzeno evaporado à pressão reduzida. O resíduo, óleo côr de laranja, foi destilado à pressão reduzida.

P.E. = 52-56°C/2 mm

Rendimento = 25,3 g (60% do teórico)

Análise de enxôfre:Calculado para  $C_9H_{16}S_3$  = 43,63%

Encontrado = 43,56%

## 4-16 - PREPARAÇÃO DE 1,2-DODECENOTRITIOCARBONATO

Uma solução de 15 g de hidróxido de potássio em 75 ml de álcool metílico, contendo 20 ml de sulfêto de carbônio, foi tratada à temperatura ambiente com 18,4 g (99,8 milimoles) de 1,2-epoxidodecano, e a mistura deixada a 28°C durante uma semana. Foram então juntados 500 ml de água e o sulfêto de

carbônio em excesso foi evaporado em banho-maria. O resíduo, um óleo côr de laranja foi extraído com benzeno. A camada benzênica foi lavada com água, sêca sôbre cloreto de cálcio a nidro e o benzeno evaporado à pressão reduzida. O resíduo, óleo côr de laranja, solidificou depois de uma semana na geladeira. Foi recristalizado de ácido acético glacial.

P.F. = 31-33°C

Rendimento = 6,5 g (23% do teórico)

Análise do enxôfre:

Calculado para  $C_{13}H_{24}S_3 = 34,78\%$

Encontrado = 34,51%

4-17 - PREPARAÇÃO DE ESTIRENOTRITIOCARBONATO.

Uma solução de 14 g de hidróxido de potássio em 75 ml de álcool metílico contendo 18 ml de sulfêto de carbô - nio, foi tratada a temperatura ambiente com 12,0 (99,8 milimoles) de epoxifeniletano. Houve forte desprendimento de calor sendo o frasco resfriado externamente em banho de gêlo, havendo precipitação imediata de cristais amarelos. O frasco foi deixado durante uma noite na geladeira, depois do que os cristais amarelos foram separados por filtração e lavados com álcool metílico gelado.

P.F. = 85-88°C (P.F. indicado para estirenotritiocarbonato: 87-88°C (12)).

Rendimento = 16,3 g (77,0% do teórico).

## 4-18 - PREPARAÇÃO DE ESTILBENOTRITIOCARBONATO.

4-18-1 - Preparação de epoxi-difeniletano

A 350 ml de uma solução aquosa de ácido peracético contendo 16 g de ácido, previamente resfriada a 15°C, foi juntada lentamente, sob agitação, uma solução de 18,0 g (99,8 milimoles) de trans-estilbeno em álcool, em quantidades tais a não permitir que a temperatura ultrapassasse 25°C. Depois de todo o estilbeno ter sido adicionado a reação foi deixada por mais três horas a temperatura de 20-25°C, ainda com agitação. Foram então juntados 1.500 ml de água e o epóxido formado foi extraído com benzeno.

O extrato benzênico foi lavado com água, seco sobre cloreto de cálcio anidro e o benzeno evaporado à pressão reduzida, dando no resíduo, cristais brancos de epoxi-1,2-difeniletano.

P.F. = 68-70°C (P.F. indicado para epoxi-1,2-difeniletano: 69-70°C (7)).

Rendimento = 17,7 g (90% do teórico)

4-18-2 - Reação de epoxi-1,2-difeniletano com xantogenato de potássio.

Uma solução de 4,0 g de hidróxido de potássio em 20 ml de álcool metílico contendo 5 ml de sulfeto de carbônio, foi tratada à temperatura ambiente com 5,1 (26,0 milimoles) de epoxi-1,2-difeniletano dissolvidos em 10 ml de clorofórmio. A reação foi deixada à temperatura de 28°C durante cinco dias. Houve aparecimento de cristais brancos, que foram separados por filtração e identificados pelo ponto de fusão de mistura

300000

- 43 -

como sendo epoxi-1,2-difeniletano que não havia reagido. Ao filtrado foram juntados 200 ml de água, e o solvente evaporado em banho-maria. Houve aparecimento de cristais amarelos - que foram filtrados e lavados com álcool metílico. Foram re cristalizados de benzeno e álcool metílico.

P.F. = 122-123°C

Rendimento = 4,5 g (60% do teórico)

#### Análise de enxôfre

Calculado para  $C_{15}H_{12}S_3$  = 33,33%

Encontrado = 33,01%

#### 4-19 - HIDRÓLISE DE ETILENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO EM ÁLCOOL

A 13,6 g (99,8 milimoles) de etilenotritiocarbonato, foi juntada uma solução de 32 g de hidróxido de potássio em 160 ml de álcool etílico e a mistura deixada reagir em atmosfera de nitrogênio durante 48 horas à temperatura de 30°C com eventual agitação. O álcool foi então destilado à pressão reduzida, e o resíduo tratado com ácido sulfúrico a 10% até reação ácida, obtendo-se assim a separação de um óleo amarelo que foi extraído com três porções de éter sulfúrico. A camada etérica foi lavada com água, sêca sôbre sulfato de sódio anidro e o solvente eliminado à pressão reduzida. O re síduo destilou a 144-145°C à pressão atmosférica.

P.E. indicado para o 1,2-etanoditiol = 144°C(20).

Rendimento = 6,8 g (72% do teórico).

30/20/20

4-20 - HIDRÓLISE DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÓ-  
XIDO DE POTÁSSIO EM ÁLCOOL

A 10,0 g (66,5 milimoles) de propilenotritiocarbonato, foi juntada uma solução de 16 g de hidróxido de potásio em 80 ml de álcool etílico, e a mistura deixada reagir por duas semanas a temperatura de 30°C. Foi seguido o andamento descrito em 4-19, e o produto obtido foi separado por destilação.

P.E. = 149-152°C (P.E. indicado para o 1,2-propano ditio1 = 151-153°C (11)).

Rendimento = 1,8 g (25% do teórico)

4-21 - HIDRÓLISE DE CICLOHEXENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÓ-  
XIDO DE POTÁSSIO EM ÁLCOOL

A 10,0 g (52,5 milimoles) de ciclohexenotritiocarbonato foi juntada uma solução de 13 g de hidróxido de potásio em 65 ml de álcool etílico. A mistura foi deixada a temperatura ambiente com eventual agitação durante quatro semanas. Foi depois seguido o andamento descrito em 4-19. O resíduo obtido por evaporação do solvente foi destilado à pressão reduzida.

P.E. = 95,5-98°C/15 mm (P.E. indicado para 1,2-ciclohexano ditio1 = 97°C/15 mm (11)).

Rendimento = 1,3 g (16% do teórico)

4-22 - CISÃO DE ETILENOTRITIOCARBONATO COM SÓDIO EM  
ÁLCOOL.

A uma solução de 6,8 g (49,9 milimoles) de etilenotritiocarbonato em 450 ml de álcool etílico, foram juntados

25 g de sódio metálico. O sódio foi juntado em quantidades - tais de modo a permitir vigoroso refluxo do álcool etílico. De pois de todo o sódio ter sido adicionado, a mistura foi aquecida a refluxo por duas horas. O álcool foi destilado a pressão reduzida, e do resíduo, depois de acidulado com ácido sulfúrico a 10%, foi separado um óleo amarelado que foi desti lado em corrente de vapor. O destilado foi extraído três vezes com éter etílico e os extratos etéreos, depois de lavados com água foram secos sôbre sulfato de sódio anidro e o éter evaporado à pressão reduzida. O resíduo, líquido amarelado, foi destilado à pressão reduzida.

P.E. = 144-145,5°C (P.E. indicado para 1,2-etano - ditioi = 146°C (20)).

Rendimento = 3,5 g (75% do teórico).

#### 4-23 - CISÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM SÓDIO EM ÁLCOOL.

A uma solução de 5,0 g (33,6 milimoles) de propile notritiocarbonato em 150 ml de álcool etílico, foram juntados 16 g de sódio metálico, e seguido o andamento descrito em 4-22. O resíduo, líquido ligeiramente amarelado, foi purifi cado por duas destilações sucessivas.

P.E. = 150-152°C (P.E. indicado para o 1,2-propano ditioi = 151-153°C (11)).

Rendimento = 1,7 g (48% do teórico).

#### 4-24 - CICLOHEXENOTRITIOCARBONATO COM SÓDIO EM ÁLCOOL.

A uma solução de 4,7 g (24,9 milimoles) de ciclohe xenotritiocarbonato em 250 ml de álcool, foram juntados sob

3030bbis

- 46 -

agitação, 12 g de sódio metálico e a reação continuada do modo descrito em 4-22. Do resíduo, por destilação à pressão reduzida foi obtido o ditiol.

P.E. = 95-98°C/15 mm (P.E. indicado para o 1,2-ciclohexanoditiol = 97°C/15 mm (11)).

Rendimento = 1,7 g (45% do teórico)

#### 4-25 - CISÃO DE 1,2-DODECENOTRITIOCARBONATO COM SÓDIO EM ÁLCOOL.

A uma solução de 8,3 g (29,5 milimoles) de 1,2-dodecenotritiocarbonato em 200 ml de álcool etílico, foram juntados, sob agitação, 16 g de sódio metálico, e seguido o andamento descrito em 4-22.

O 1,2-dodecanoditiol, foi obtido do resíduo, por destilação à pressão reduzida.

P.E. = 149-151°C/2 mm

Rendimento = 2,3 g (30% do teórico)

#### Análise de enxôfre

Calculado para  $C_{12}H_{26}S_2$  = 27,35%

Encontrado = 27,06%

#### 4-26 - CISÃO DE ESTIRENOTRITIOCARBONATO COM SÓDIO EM ÁLCOOL.

Uma solução de 7,0 g (32,9 milimoles) de estirenotritiocarbonato em 300 ml de álcool etílico, foi reduzida com 16 g de sódio metálico, da maneira descrita em 4-22. Por evaporação do solvente, foi obtido um líquido ligeiramente amarelado, que foi destilado à pressão reduzida.



JOBobbio

- 47 -

P.E. = 97,99,5°C/5 mm

Rendimento = 1,5 g (27% do teórico)

Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_8H_{10}S_2$  = 37,64%

Encontrado = 37,92%

4-27 - CISÃO DE ETILENOTRITIOCARBONATO COM AMÁL-  
GAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO.

A 12,5 g de zinco amalgamado (53), foram juntados sob agitação, 13 ml de ácido clorídrico concentrado, 12 ml de água e uma solução de 6,8 g (49,9 milimoles) de etilenotritio carbonato, em 50 ml de álcool etílico. Uma lenta corrente - de gás clorídrico foi passada através da mistura. Depois de duas horas de reação, agitação e passagem de gás clorídrico - foram interrompidas. A mistura foi deixada durante a noite à temperatura ambiente. Os produtos da reação separados por filtração, foram destilados em corrente de vapor, em atmosfera de nitrogênio, e o destilado extraído com éter sulfúrico. O extrato etéreo, foi lavado e sêco sôbre sulfato de sódio anidro. Depois de evaporado o solvente, o resíduo foi destilado à pressão atmosférica.

P.E. = 143-145°C (P.E. indicado para 1,2-etanoditiol = 146°C (20)).

Rendimento = 0,98 g (21% do teórico).

4-28 - CISÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM AMÁL-  
GAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO.

Uma solução de 7,0 g (46,9 milimoles) de propile-

30 Bobbie

- 48 -

notritiocarbonato foi reduzida com amálgama de zinco(46)(12,5 g de zinco), de maneira análoga à descrita em 4-27. O solvente foi evaporado à pressão reduzida. Do resíduo, por destilação à pressão atmosférica, foi obtido o ditiol.

P.E. = 149-152°C (P.E. indicado para 1,2-propanoditiol = 151-153°C (11)).

Rendimento = 1,1 g (23% do teórico)

4-29 - CISÃO DE CICLOHEXENOTRITIOCARBONATO COM AMÁLGAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO.

Uma solução de 9,5 g (50,5 milimoles) de ciclohexenotritiocarbonato, foi reduzida com amálgama de zinco(13,5 g de zinco) de maneira análoga à descrita em 4-27. O éter foi destilado à pressão reduzida e o 1,2-ciclohexanoditiol foi obtido do resíduo por destilação.

P.E. = 150-153°C (P.E. indicado para 1,2-ciclohexanoditiol = 151-153°C (11)).

Rendimento = 3,7 g (50% do teórico).

4-30 - CISÃO DE 1,2-DODECENOTRITIOCARBONATO COM AMÁLGAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO.

Uma solução de 13,8 g (49,9 milimoles) de 1,2-dodecenotritiocarbonato, foi reduzida com amálgama de zinco(13,5 g de zinco) da maneira descrita em 4-27. Por evaporação do solvente foi obtido um líquido amarelado do qual foi obtido o 1,2-dodecanoditiol por destilação à pressão reduzida.

P.E. = 149-151°C/2 mm

Rendimento = 6,3 g (55% do teórico)

Análise de enxôfre:Calculado para  $C_{12}H_{26}S_2 = 27,35\%$ 

Encontrado = 27,12%

## 4-31 - CISÃO DE ESTIRENOTRITIOCARBONATO COM AMÁLGAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO.

Uma solução de 10,6 g (49,9 milimoles) de estirenotritiocarbonato em 30 ml de benzeno, foi reduzida com amálgama de zinco (14,0 g de zinco), da maneira descrita em 4-27.

Por evaporação do solvente à pressão reduzida, foi obtido o resíduo, que destilou entre 98-100°C a 5 mm de pressão.

Rendimento = 4,6 g (54% do teórico)

Análise de enxôfre:Calculado para  $C_8H_{10}S_2 = 37,64\%$ 

Encontrado = 37,36%

## 4-32 - CISÃO DE 1,4-DIHDRONAFTALENOTRITIOCARBONATO COM AMÁLGAMA DE ZINCO E GÁS CLORÍDRICO.

Uma solução de 4,7 g (19,7 milimoles) de 1,4-dihidronaftalenotritiocarbonato em benzeno, foi reduzida com amálgama de zinco (5,4 g de zinco), da maneira descrita em 4-27.

Por evaporação do solvente à pressão reduzida, foi obtido um líquido amarelado, que foi destilado à pressão reduzida.

P.E. = 162,5-165°C/2 mm

Rendimento = 2,0 g (51% do teórico).

Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_{10}H_{12}S_2 = 32,65\%$

Encontrado =  $32,36\%$

4-33 - CISÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM CLORIDRATO DE SEMICARBAZIDA.

Uma solução de 15,0 g (99,8 milimoles) de propileno-tritio-carbonato em benzeno foi fervida à refluxo durante 9 horas, com 22,0 g de cloridrato de semicarbazida em álcool. - Foram então juntados 100 ml de água, havendo separação de duas camadas. A camada benzênica foi separada da camada aquosa, que foi extraída com mais duas porções de benzêno. Os extratos benzênicos foram reunidos, lavados com água, sêcos sôbre sulfato de sódio anidro e concentrados à pressão reduzida. Do resíduo, por destilação, foi obtido o ditiol.

Rendimento = 1,2 g (11% do teórico)

P.E. = 149-153°C (P.E. indicado para 1,2-propano-ditiol = 151-153°C (11)).

4-34 - CISÃO DE 1,2-DODECENOTRITIOCARBONATO COM CLORIDRATO DE SEMICARBAZIDA.

Uma solução de 8,3 g (30,0 milimoles) de dodeceno-tritio-carbonato em benzeno foi fervida à refluxo durante 9 horas com 6,6 g de cloridrato de semicarbazida em álcool. Foram então juntados 50 ml de água e a camada benzênica foi separada da camada aquosa que foi extraída com mais três porções de benzêno. Os extratos benzênicos foram reunidos lavados com água, sêcos sôbre sulfato de sódio anidro, e concentrados à pressão reduzida.

30 bobbin

- 51 -

Do resíduo, por destilação à pressão reduzida, foi obtido o 1,2-dodecanoditiol.

P.E. = 149-152°C/2 mm

Rendimento = 2,2 g (31% do teórico)

Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_{12}H_{26}S_2 = 27,35\%$

Encontrado = 27,30%

4-35 - CISÃO DE ETILENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO.

Uma solução de 5,5 g (40,3 milimoles) de etilenotritiocarbonato em 50 ml de benzeno, foi adicionada às gotas e com agitação, a uma suspensão de 4,0 g de hidrêto de lítio e alumínio em 150 ml de éter anidro. Terminada a adição de tritiocarbonato, a mistura foi agitada por mais quatro horas à temperatura ambiente. O excesso de hidrêto de lítio e alumínio foi destruído por adição cuidadosa de água, e a mistura acidulada com ácido sulfúrico a 30%. A camada de solvente foi separada da camada aquosa que foi extraída - com mais três porções de éter sulfúrico. Os extratos etéreos foram reunidos, lavados com solução a 5% de bicarbonato de sódio depois com água e secos sôbre sulfato do sódio anidro. Por destilação do solvente à pressão reduzida foi obtido um resíduo amarelo do qual, por destilação à pressão atmosférica foi obtido o ditiol.

P.E. = 144-145°C (P.E. indicado para 1,2-etanoditiol = 144°C (20)).

Rendimento = 3,7 g (98% do teórico).

4-36 - CISÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO.

Uma solução de 3,0 g (19,9 milimoles) de 1,2-propilenotritiocarbonato em 20 ml de benzêno foi hidrogenolizada com 2,5 g de hidrêto de lítio e alumínio em 100 ml de éter anidro, da maneira descrita em 4-35. Por evaporação do solvente à pressão reduzida, foi obtido um resíduo oleoso do qual por destilação foi separado o 1,2-propanoditiol.

P.E. = 150-152°C (P.E. indicado para 1,2-propanoditiol = 151-153°C (11)).

Rendimento = 1,7 g (77% do teórico)

4-37 - CISÃO DE PROPILENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO.

Uma solução de 3,0 g (19,9 milimoles) de propilenotritiocarbonato em 20 ml de benzeno, foi hidrogenolizada com 2,5 g de hidrêto de lítio e alumínio em 100 ml de éter anidro, e a mistura agitada durante cinco horas. Foi seguido depois o andamento descrito em 4-35 e o ditiol obtido foi separado por destilação.

P.E. = 150-151,5°C (P.E. indicado para 1,2-propanoditiol = 151-153°C (11)).

Rendimento = 1,7 g (77% do teórico)

4-38 - CISÃO DE CICLOHEXENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO.

Uma solução de 5,7 g (29,9 milimoles) de ciclohexenotritiocarbonato em 100 ml de benzeno foi hidrogenolizada em 3,5 g de hidrêto de lítio e alumínio em 120 ml de éter anidro, da maneira descrita em 4-35.

30 Bobbio

- 53 -

Por evaporação do solvente à pressão reduzida , foi obtido um líquido amarelado, do qual por destilação foi separado o 1,2-ciclohexanoditiol.

P.E. = 97-98°C/15 mm (P.E. indicado para 1,2-ciclohexanoditiol = 97°C/15 mm (11)).

Rendimento = 4,0 g (91% do teórico)

#### 4-39 - CISÃO DE 1,4-DIHDRONAFTALENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO

Uma solução de 4,7 g (19,7 milimoles) de 1,4-dihidronaftalenotritiocarbonato em 30 ml de benzeno, foi hidrogenolizada com 2,5 g de hidrêto de lítio e alumínio em 100 ml de éter anidro, da maneira descrita em 4-35.

Por evaporação do solvente, foi obtido um resíduo líquido, do qual por destilação à pressão reduzida foi obtido o 2,3-tetralenoditiol.

P.E. = 163-165,5°C/2 mm

Rendimento = 3,4 g (87% do teórico)

#### Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_{10}H_{12}S_2 = 32,65\%$

Encontrado = 32,82%

#### 4-40 - CISÃO DE ESTIRENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO.

Uma solução de 4,2 g (19,8 milimoles) de estirenotritiocarbonato em 45 ml de benzeno, foi hidrogenolizada com 2,5 g de hidrêto de lítio e alumínio em 100 ml de éter anidro, da maneira descrita em 4-35.

3030kkis

- 54 -

Por evaporação do solvente à pressão reduzida, foi obtido um líquido amarelado, do qual foi separado o 1,2-feniletanoditiol, por destilação à pressão reduzida.

P.E. = 98-100°C/5 mm

Rendimento = 3,1 g (91% do teórico)

Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_8H_{10}S_2 = 37,64\%$

Encontrado = 37,92%

4-41 - CISÃO DE ESTILBENOTRITIOCARBONATO COM HIDRÊTO DE LÍTIO E ALUMÍNIO.

Uma solução de 5,8 g (20,1 milimoles) de estilbenotritiocarbonato em 50 ml de benzeno, foi reduzida com 3,0 g de hidrêto de lítio e alumínio em 100 ml de éter da maneira descrita em 4-35. Ao ser evaporado o solvente foram obtidos cristais brancos, em forma de agulhas, que foram recristalizadas - duas vezes de benzeno.

P.F. = 213-215°C

Rendimento = 4,0 g (82% do teórico)

Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_{14}H_{14}S_2 = 26,01\%$

Encontrado = 25,98%

4-42 - CONDENSAÇÃO DE DEHIDROCOLATO DE ETILA COM 1,2-PROPANODITIOL.

Em tubo de ensaio munido de saída lateral protegida com tubo de cloreto de cálcio, foram misturados 2,2 g (19,9



50 Bobbio

milimoles ) de 1,2-propanoditiol e 2,0 g (4,6 milimoles) de de hidrocolato de etila. O tubo foi resfriado externamente em banho de gelo, e uma lenta corrente de gás clorídrico foi passada pela mistura durante duas horas. Depois dêsse tempo, a substância no tubo havia se transformado numa massa branca, sólida, que foi lavada com éter de petróleo 50-70°C e depois cristalizada de acetato de etila.

P.F. = 197-199°C

Rendimento = 0,81 g (25% do teórico)

Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_{35}H_{56}S_6O_2 = 27,41\%$

Encontrado = 27,29%

Das águas-mãe foram obtidos mais cristais brancos de P.F. = 160-182°C. Recristalizações e cromatografia em óxi do de alumínio não melhoraram o intervalo degelo - fusão.

4-43 - DESSULFURAÇÃO DO PRODUTO DE CONDENSAÇÃO DO DEHIDROCOLATO DE ETILA COM 1,2-PROPANODI - TIOL.

A uma solução de 0,84 g (1,2 milimoles) da substância obtida em 4-42, em álcool etílico, foram juntados 100 ml de uma suspensão de níquel de Raney em álcool etílico, contendo aproximadamente 6 g de níquel de Raney e a reação fervida a refluxo durante quinze horas. Depois dêsse tempo, como o resíduo de uma amostra filtrada da solução apresentasse prova negativa para enxôfre, a solução alcoólica foi filtrada, e o níquel lavado com álcool etílico a quente. O solvente foi evaporado em banho-maria à pressão reduzida. O resíduo, sólido

J. O. Bobbio

- 56 -

do branco, foi dissolvido em álcool etílico e à solução alco-  
ólica foi juntada água até turvação. O produto cristalizou -  
em agulhas brancas que foram filtradas e recristalizadas de  
álcool etílico.

P.F. = 91-92,5°C (P.F. indicado para o colanato -  
de etila = 92°C (25)).

Rendimento = 0,37 g (97% do teórico)

#### 4-44 - CONDENSAÇÃO DO DEHIDROCOLATO DE ETILA COM FENIL-1,2-ETANODITIOL.

Em tubo de ensaio munido de saída lateral protegi-  
da com tubo de cloreto de cálcio, foram feitos reagir 3,4 g  
(19,7 milimoles) de fenil, 1,2-etanoditiol e 2,0 g (4,6 mili-  
moles) de dehidrocolato de etila, da maneira descrita em 4-42.  
O produto obtido foi recristalizado de acetato de etila.

P.F. = 88-90°C

Rendimento = 1,8 g (53% do teórico)

#### Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_{42}H_{54}S_4O_3 = 17,46\%$

Encontrado = 17,65%

#### 4-45 - DESSULFURAÇÃO DO PRODUTO DE CONDENSAÇÃO DO DEHIDROCOLATO DE ETILA COM FENIL-1,2- ETANODITIOL.

Uma solução de 1,0 g (1,4 milimoles) da substân-  
cia obtida em 4-42, em álcool etílico, foi dessulfurada com  
60 ml de uma suspensão de níquel de Raney em álcool etílico,  
contendo aproximadamente 6 g de níquel de Raney, da maneira  
descrita em 4-43. O produto obtido foi recristalizado de ál-

cool etílico.

P.F. = 93-94,5°C (P.F. indicado para o 12-cetocolato de etila = 95°C (54)).

Rendimento = 0,29 g (52% do teórico)

#### 4-46 - CONDENSAÇÃO DO DEHIDROCOLATO DE ETILA COM 2,3-TETRALENODITIOL.

Em tubo de ensaio munido de saída lateral protegida com tubo de cloreto de cálcio, foram feitos reagir 3,9 (19,9 milimoles) de 2,3-tetralenoditiol e 2,0 (4,6 milimoles) de dehidrocolato de etila, da maneira descrita em 4-42.

O produto obtido foi recristalizado de acetato de etila.

P.F. = 243-245°C

Rendimento = 1,4 g (51% do teórico)

#### Análise de enxôfre:

Calculado para  $C_{36}H_{48}O_4S_2 = 10,50\%$

Encontrado = 10,41%

#### 4-47 - DESSULFURAÇÃO DO PRODUTO DE CONDENSAÇÃO DO DEHIDROCOLATO DE ETILA COM 2,3-TETRALENODITIOL.

Uma solução de 1,1 g (1,8 milimoles) da substância obtida em 4-46, em álcool etílico, foi dessulfurada com 40 ml de uma suspensão de níquel de Raney em álcool etílico, contendo aproximadamente 4 g de níquel de Raney, da maneira descrita em 4-43.

O produto obtido foi recristalizado de álcool etílico.

30 Bobbio

- 58 -

P.F. = 147-149°C (P.F. indicado para 7,12-dicetocolanato de etila = 148-150°C (25)).

Rendimento = 0,65 g (89% do teórico)

## 5 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

## 5-1 - PREPARAÇÃO DE DITIÓIS

Os métodos citados na literatura, na maioria métodos de preparação de monotióis aplicados à preparação de ditióis, são baseados na reação de haletos ou sulfonatos, com compostos de enxôfre, como tiuréia, tioacetatos, e outros, dos quais, finalmente, se chega ao monotiol. Tais métodos, mesmo os mais largamente aplicados à preparação de mercaptanas e com bons resultados, quando empregados na preparação de ditióis vicinais, não mais são de aplicação geral, como também os rendimentos não são favoráveis. Além disso, na literatura, o ditiol mais frequentemente descrito é o dimercaptopropanol (BAL) por suas importantes propriedades biológicas, sendo os demais ditióis comparavelmente pouco estudados.

Reações secundárias em geral, baixam o rendimento da preparação de ditióis. Quando são empregados halêtos secundários, êstes compostos tendem a sofrer eliminação de HX, como foi demonstrado entre outros por ROSENHEIM e STADLER (42), DANIELLI e outros (13), PAVLIC e outros (40) e EVANS e outros (15).

Quanto ao método de cisão de sais de isotiurônio, êste também dá bons resultados na preparação de  $\alpha$ ,  $\omega$  ditióis, e observamos, pelos resultados obtidos por GROGAN e outros (24) e COSSAR e outros (10) (Tabelas n<sup>o</sup>s. 3 e 4), que o método tende a dar rendimentos baixos quando se quer preparar compostos de pêsso molecular menor.

Em vista dos dados encontrados na literatura, pareceu-nos interessante realizar alguns estudos no sentido de encontrar um método geral de preparação de ditióis.

5-1-1 - Cisão de xantogenatos.

Na preparação de xantogenatos, obtivemos facilmente os produtos obtidos pela reação de etilxantogenato de sódio com 1,2-dibromofeniletano (XXV) e 1,2-dibromo-difeniletano - (XXVI).

No primeiro caso, conseguimos mesmo isolar o dixantogenato formado (4-3), com rendimento de 81%, na forma de um sólido amarelo, cristalizado em agulhas. Este, reduzido com hidrêto de lítio e alumínio, forneceu o ditiol com 78% de rendimento (4-4). O mesmo não aconteceu com o 1,2-dibromo-1,2-difeniletano, onde conseguimos apenas um óleo côr de laranja que não cristalizou (4-5). Porém, a sua redução com hidrêto de lítio e alumínio, conduziu ao 1,2-difenil-1,2-etanoditiol, com rendimento de 83% (4-6).

No caso da preparação do 1,2-dibromo-1,2-difenil-etano dixantogenato, ao fazermos reagir o dibrometo com etilxantogenato de sódio, notamos a reação de eliminação observada por outros autores na reação de haletos secundários com sais contendo enxôfre. Obtivemos, ao lado do produto desejado, também estilbeno (4-5-2).

Na reação de 2,3-dibromotetraleno com xantogenato de sódio, entretanto, praticamente não houve reação. Recuperamos quase totalmente o dibromocomposto empregado (4-8).

Conclui-se assim que a possibilidade de haver competição entre a reação de substituição de X por grupamentos contendo enxôfre como - SAc ou xantogenatos e outros, e a reação de eliminação dos substituintes com formação de compostos insaturados, não favorece a aplicação de tais métodos para a obtenção de ditióis vicinais, a não ser em casos particulares.

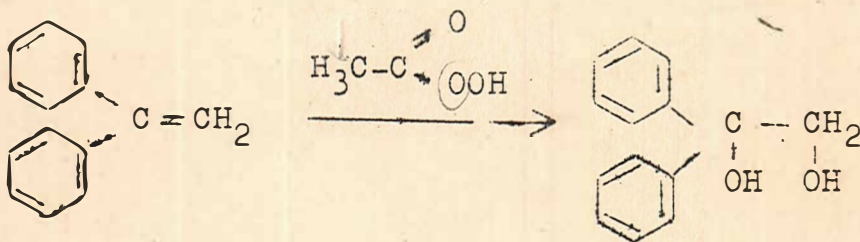
30 Bobbio

5-1-2- Cisão de tritiocarbonatos

5-1-2-1 - Preparação de tritiocarbonatos.

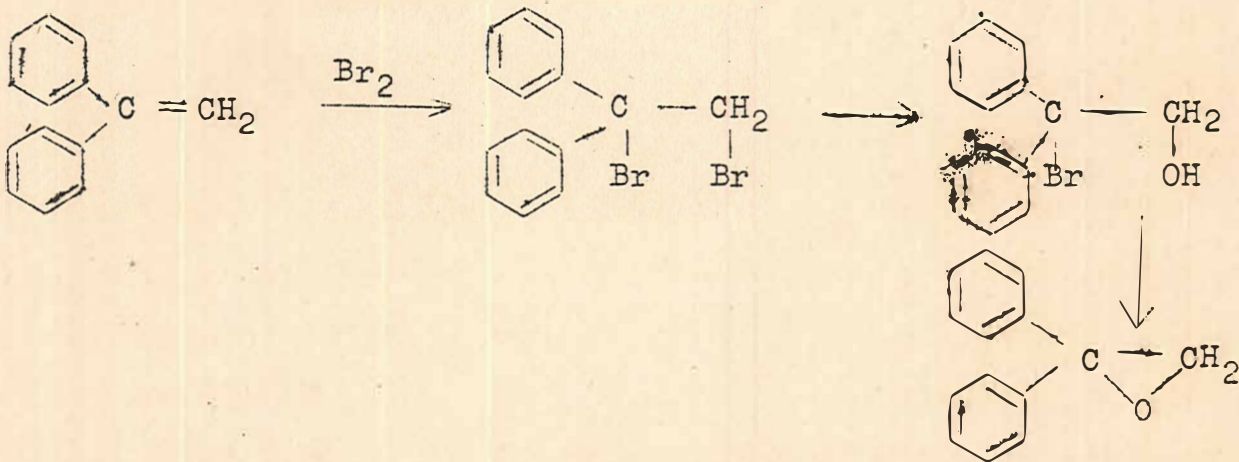
Os tritiocarbonatos foram preparados a partir dos epóxidos correspondentes, sendo que a preparação desses últimos - compostos, na sua maioria não apresentou dificuldades.

Encontramos dificuldades apenas na preparação de epóxi-1,1-difeniletano. Ao tentarmos oxidar o 1,1-difeniletileno com ácido peracético, obtivemos o 1,1-difeniletilenoglicol com rendimento de 81% (4-9).



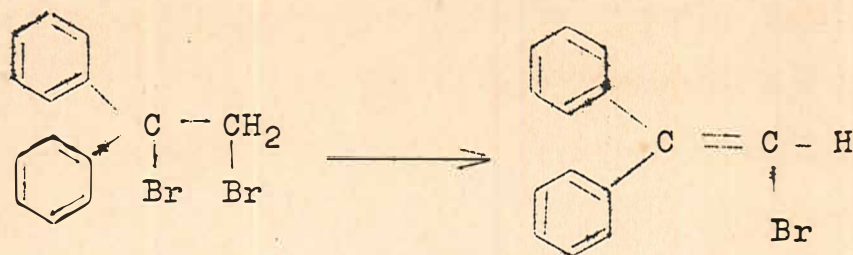
Empregando o ácido perbenzóico (4-10), conseguimos o e póxido ao lado do glicol, sendo porém, em tôdas as tentativas feitas, as quantidades de epóxidos obtidas sempre muito peque<sub>u</sub>nas, o que nos levou a abandonar essa reação.

Tentamos a preparação do composto através da bromidri<sub>n</sub>na, de acôrd<sub>o</sub> com o esquema:



Mas, os resultados foram também desencorajadores. Já na preparação de 1,2-dibromo-1,1-difeniletano, ao tentarmos i-

solar o composto preparado, observamos perda de gás bromídrico, resultando o monobromo composto insaturado.



Experimentamos então fazer reagir a solução contendo o dibromocomposto, sem isolá-lo, com carbonato de sódio (4-11). - Porém, considerando o baixo rendimento da bromidrina que obtivemos nessa reação, não achamos interessante continuarmos com êsse composto.

Na Tabela nº 6 estão indicados os tritiocarbonatos por nós preparados (26), com os respectivos rendimentos, sendo que, com exceção de etileno-, propileno-, estireno- e ciclohexeno -tritiocarbonatos, que já foram descritos na literatura, os outros são compostos novos.



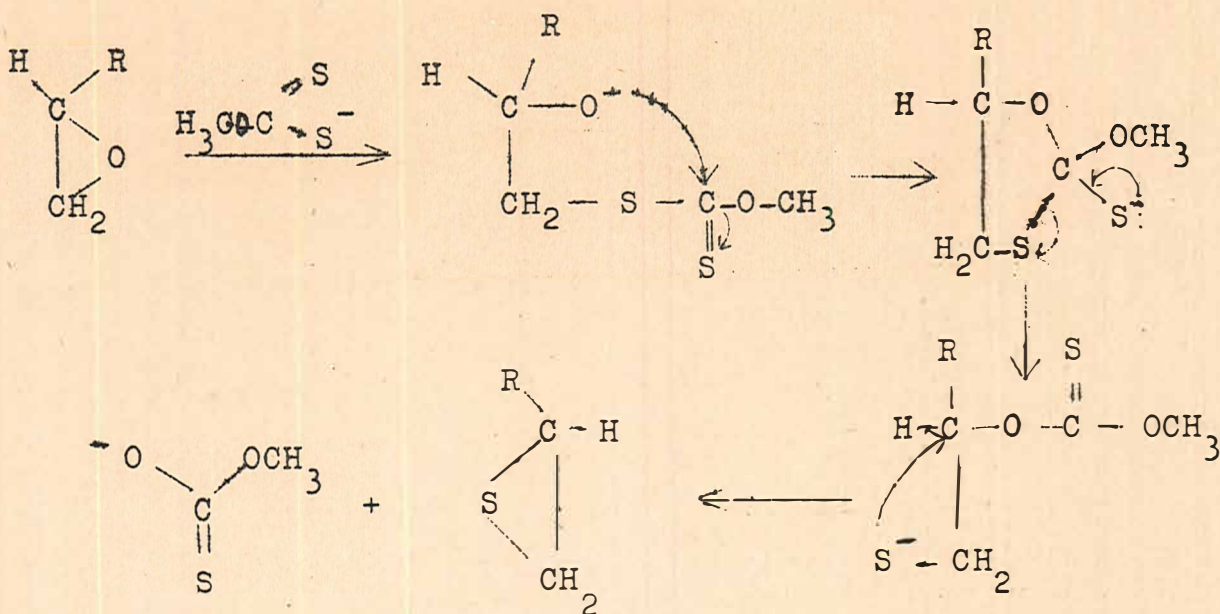
30.0.0.0.0

Tabela n. 6

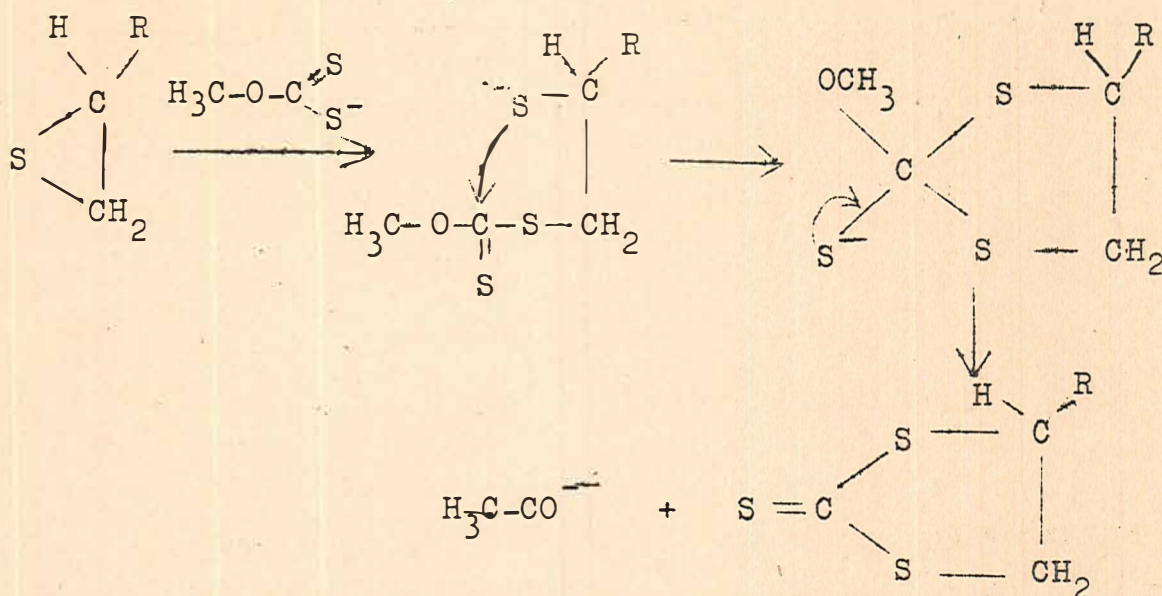
| Tritiocarbonatos de  | Rendimentos % | Estado físico |
|----------------------|---------------|---------------|
| Etileno              | 97            | sólido        |
| Propileno            | 68            | líquido       |
| Ciclohexeno          | 73            | sólido        |
| 1,2-Dihidronaftaleno | 70            | sólido        |
| 1,4-Dihidronaftaleno | 79            | sólido        |
| 1,2-Octeno           | 60            | líquido       |
| 1,2-Dodeceno         | 65            | sólido        |
| Estireno             | 77            | sólido        |
| Estilbeno            | 60            | sólido        |

Os tritiocarbonatos sólidos foram facilmente recristalizados de solventes orgânicos usuais e apresentavam intensa cor amarela. Os dois compostos líquidos eram cor de laranja e foram destilados à pressão reduzida sem grandes dificuldades.

A formação de tritiocarbonatos a partir de epóxidos e xantogenatos, se daria primeiro por um ataque nucleófilo do xantogenato sobre o epóxido, levando primeiro à formação de um epissulfeto:



O epissulfêto formado reagiria com uma segunda molécula de xantogenato dando o tritiocarbonato:

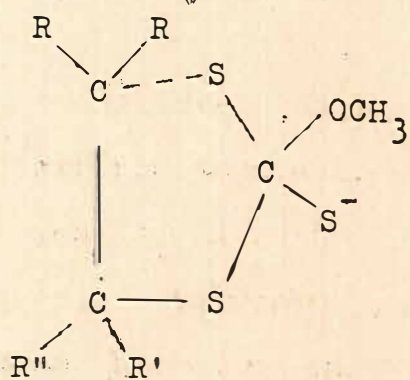
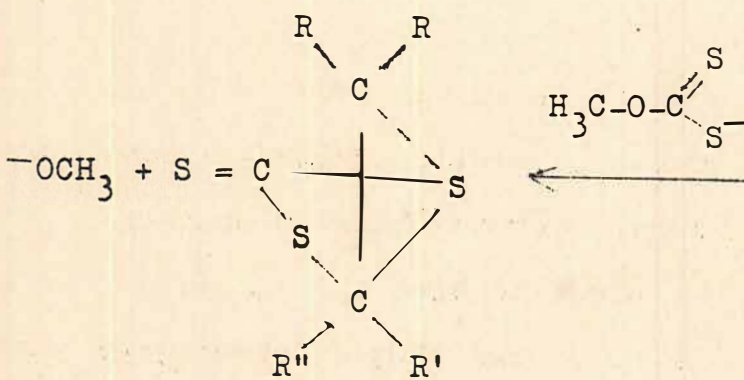
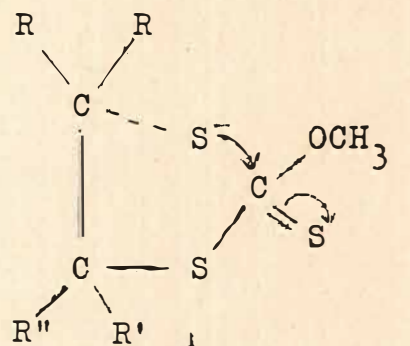
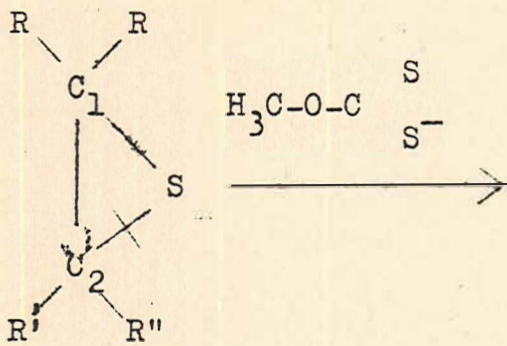
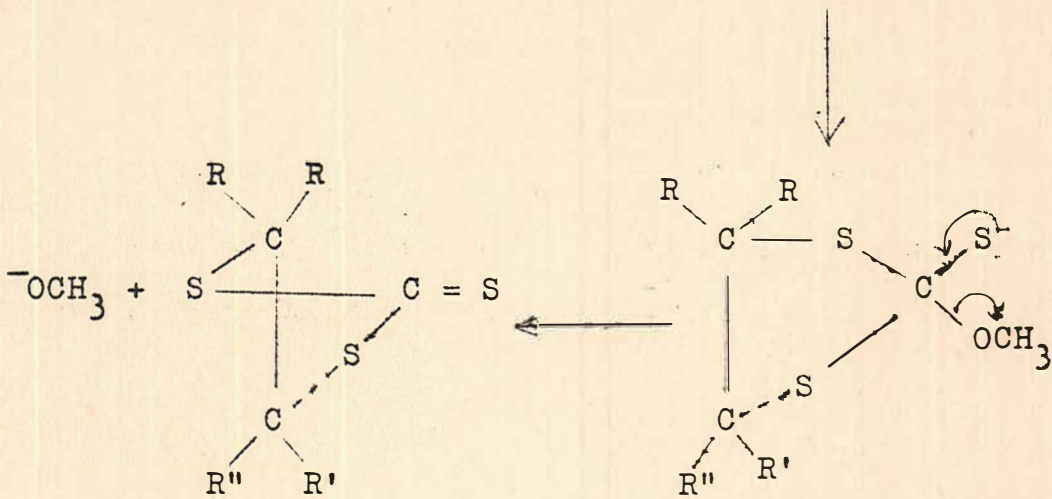
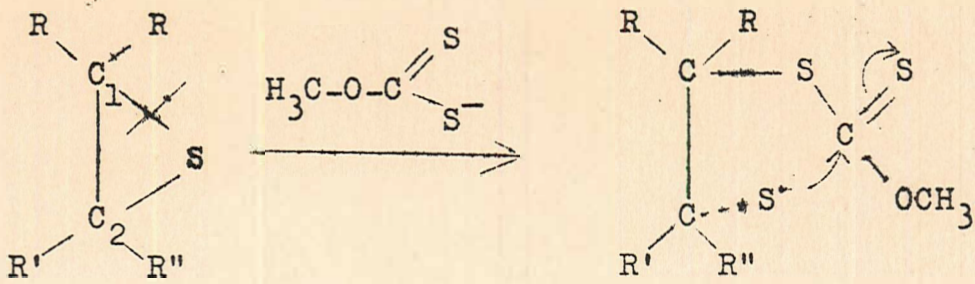


No caso dos epissulfêtos terminais, o rompimento da ligação carbônio-enxôfre dar-se-ia sempre no carbônio terminal.

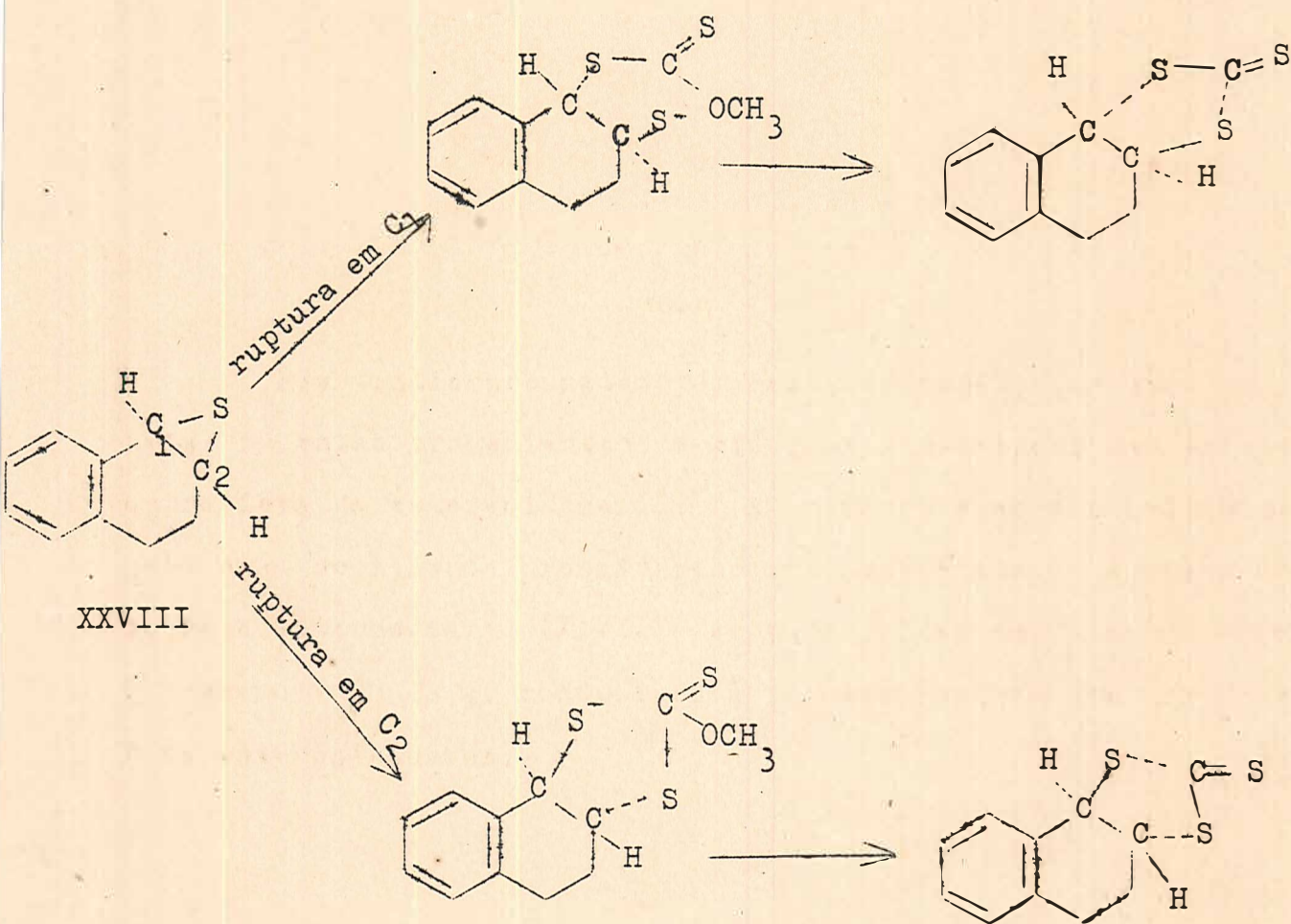
No caso de sulfêtos não terminais é possível a formação de uma mistura de dois tritiocarbonatos estereoisômeros, pois o rompimento se pode dar tanto no carbono 1 como no car-

JO Bobbio

bono 2.



Nos tritiocarbonatos por nós preparados, que são terminais, ou então provenientes de epóxidos simétricos, não existe o problema da estereoisomeria. A única exceção é constituída pelo caso de 1,2-dihidronaftalenotritiocarbonato. A cisão no sulfêto intermediário (XXVIII) se poderia dar tanto no carbônio 1 como no carbônio 2, conduzindo à formação de uma mistura de dois estereoisômeros.



5-1-2-2 - Cisão de tritiocarbonatos

5-1-2-2-1 - Hidrólise com hidróxido de potássio em álcool.

A hidrólise alcalina dos tritiocarbonatos, efetuada por FRASSETTI (20) e CULVENOR e DAVIES (11), e que conduziu a rendi

mentos baixos de ditióis (vide pág. 17), foi por nós modificada. Verificamos porém, que o rendimento praticamente não sofreu alteração, quando modificamos o tempo de reação (4-19, 4-20 e 4-21).

A comparação entre os rendimentos descritos na literatura e os nossos, estão reunidos na Tabela nº 7.

Tabela nº 7

| Ditióis                    | Rendimentos % | Tempo de reação |
|----------------------------|---------------|-----------------|
| 1,2-Etanoditiol (20)       | 72            | 24 horas        |
| 1,2-Etanoditiol            | 72            | 48 horas        |
| 1,2-Propanoditiol (11)     | 24            | 6 dias          |
| 1,2-Propanoditiol          | 25            | 2 semanas       |
| 1,2-Ciclohexanoditiol (11) | 16            | 3 semanas       |
| 1,2-Ciclohexanoditiol      | 18            | 4 semanas       |

Observa-se que há uma provável influência do peso molecular do tritiocarbonato empregado, sobre o rendimento da hidrólise, pois quanto maior o peso molecular do tritiocarbonato, tanto menor o rendimento. Os resultados da cisão hidrolítica dos tritiocarbonatos nem sempre favoráveis, levaram-nos a procurar outros métodos.

#### 5-1-2-2-2 - Cisão com sódio em álcool

Usando sódio em álcool para a cisão de tritiocarbonatos conseguimos rendimentos melhores que os obtidos pelo método da hidrólise alcalina. Mas, aqui, também observamos uma queda nos rendimentos, se bem que menos pronunciada, quando usa-

mos tritiocarbonatos de maior pêsso molecular. Reduzimos os seguintes compostos: etileno-, propileno-, estireno- e dodeceno-tritiocarbonatos (4-22, 4-23, 4-24, 4-25 e 4-26).

Na Tabela nº 8 estão indicados os rendimentos dos ditióis por nós preparados.

Tabela nº 8

| Ditióis                | Rendimentos % |
|------------------------|---------------|
| 1,2-Etanoditiol        | 75            |
| 1,2-Propanoditiol      | 48            |
| 1,2-Ciclohexanoditiol  | 45            |
| 1,2-Dodecanoditiol     | 31            |
| Fenil, 1,2-etanoditiol | 29            |

O 1,2-dodecanoditiol e fenil-1,2-etanoditiol, não foram ainda descritos na literatura.

5-1-2-2-3 - Cisão com amálgama de zinco e gás clorídrico.

Ao fazermos a cisão dos nossos tritiocarbonatos com amálgama de zinco e gás clorídrico, obtivemos rendimentos na maior parte mais altos do que com os outros métodos de cisão já antes empregados (4-27, 4-28, 4-29, 4-30, 4-31 e 4-32). Na Tabela nº 9, encontram-se os ditióis por nós preparados, com os rendimentos correspondentes.

Tabela nº 9

| Ditióis                 | Rendimentos<br>% |
|-------------------------|------------------|
| 1,2-Etanoditiol         | 21               |
| 1,2-Propanoditiol       | 23               |
| 1,2-Ciclohexanoditiol   | 50               |
| 2,3-Tetralenoditiol     | 50               |
| 1,2-Dedecanoditiol      | 55               |
| Fenil - 1,2-etanoditiol | 54               |

O 2,3-tetralenoditiol não se encontra descrito na literatura.

Nota-se que, embora os rendimentos dos compostos de peso molecular mais elevado tenham sido maiores do que os conseguidos pelos métodos anteriores, os dos etano- e propanoditióis são inferiores (4-27 e 4-28).

5-1-2-2-4 - Cisão com cloridrato de semicarbazida.

Experimentamos cindir tritiocarbonatos pelo método de BADER e outros (2). Soluções benzênicas de propileno- e 1,2-dodecenotritiocarbonatos foram fervidas a refluxo com uma solução alcoólica de cloridrato de semicarbazida (4-33 e 4-34). Os ditióis foram, porém, obtidos com rendimentos bastante baixos, sendo de 11% para o 1,2-propano, e 31% para o 1,2-dodecanoditiol.

## 5-1-2-2-5 - Cisão com hidrêto de lítio e alumínio.

O hidrêto de lítio e alumínio foi empregado com sucesso na cisão de tioésteres (6 e 19), tiocianatos (48) e xantogenatos (14) (vide pág. 13).

Com êste reagente pode-se trabalhar em temperaturas relativamente baixas e em atmosfera redutiva. A sua aplicação na cisão de tritiocarbonatos permitiu a obtenção de ditióis com rendimentos elevados.

Realmente, quando tratamos os tritiocarbonatos com hidrêto de lítio e alumínio, obtivemos ditióis com bons rendimentos (4-35, 4-36, 4-37, 4-38, 4-39, 4-40 e 4-41).

As reduções foram feitas usando-se suspensões de hidrêto de lítio e alumínio em éter anidro, às quais adicionamos as soluções de tritiocarbonatos em benzeno anidro. Usamos benzeno, por causa da maior facilidade com que os tritiocarbonatos se dissolvem nesse solvente. As experiências tôdas foram feitas à temperatura ambiente (20-25°C) e o tempo de reação foi de quatro horas. Verificamos que a essas temperaturas, o aumento do tempo de reação de quatro para cinco horas (4-37) não parece produzir sensível aumento nos rendimentos.

O método apresenta grandes vantagens na sua execução, sobre os outros métodos já citados. A reação é feita em meio anidro em condições mais brandas, o que pode impedir em grande parte a formação de produtos secundários.

Os rendimentos dos ditióis obtidos pela cisão de tritio carbonatos com hidrêto de lítio e alumínio, encontram-se na Tabela nº 10.



Tabela nº 10

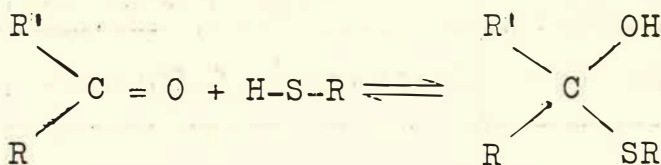
| Ditióis                     | Rendimentos<br>% |
|-----------------------------|------------------|
| 1,2-Etanoditiol             | 98               |
| 1,2-Propanoditiol           | 77               |
| 1,2-Ciclohexanoditiol       | 90               |
| Fenil-1,2-etanoditiol       | 91               |
| 2,3-Tetralenoditiol         | 87               |
| 1,2-Difenil-1,2-etanoditiol | 82               |

O 1,2-difenil-1,2-etanoditiol não foi ainda descrito na literatura.

#### 5-2 - REAÇÕES DE ÁCIDOS CETOCOLÂNICOS COM TIÓIS

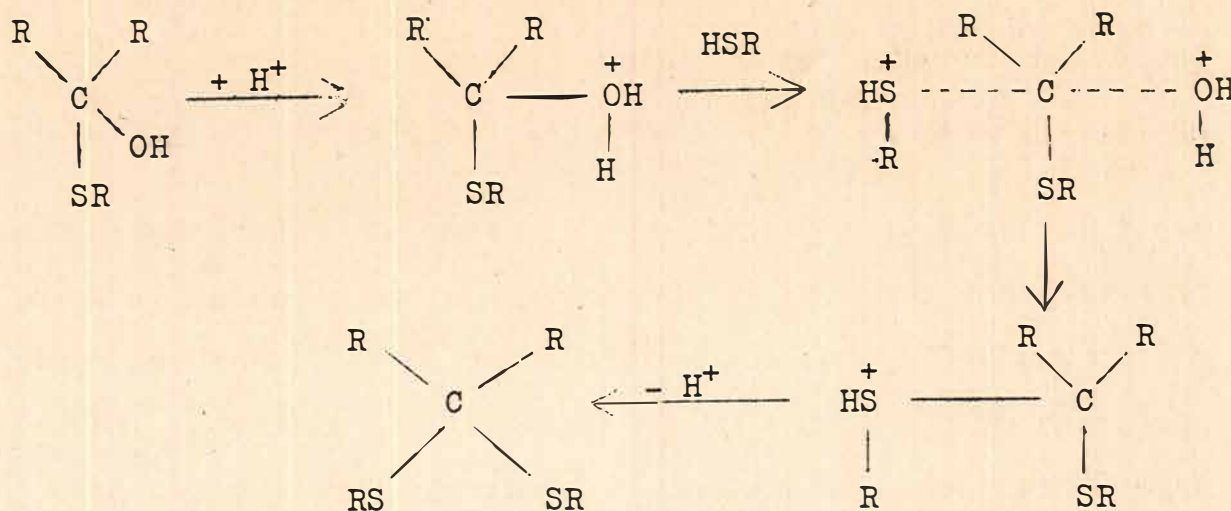
Pelos trabalhos de HAUPTMANN (25) e MOURA CAMPOS (38), verificamos que os monotióis somente reagem com o grupo carbonila na posição 3, enquanto 1,2-etano- e 1,3-propano-ditióis reagem com os grupos carbonila nas posições 3, 7 e 12.

Essa diferença de reatividade é melhor compreendida, se levarmos em conta que essas reações se dão, segundo HAUPTMANN e MOURA CAMPOS (28), por um mecanismo do tipo  $S_N2$ , havendo primeiro a formação de um semimercaptol:



Esse semimercaptol intermediário, sofre um ataque nu-

cleófilo por uma segunda molécula de tiol, segundo o esquema:



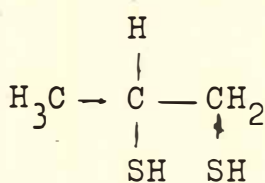
Os autores observaram, que no caso de monotióis, êste ataque é dificultado pelo impedimento estérico nas posições 7 e 12. Êste impedimento porém, teria menor importância no caso de ditióis onde a reação se dá intramolecularmente.

Além do que foi exposto acima, podemos admitir que a não formação de mercaptóis nas posições 7 e 12 deva estar em parte relacionada com a dificuldade de se obter uma estrutura plana nos anéis B e C, onde estão situados aquêles grupos carbonila. Devemos considerar ainda o fato de que as posições 7 e 12 são posições efetivamente protegidas; no plano superior da molécula pelos grupos  $-\text{CH}_3$  em  $\text{C}_{10}$  e  $\text{C}_{13}$  e pelos hidrogênios em  $\text{C}_8$  e, especialmente em  $\text{C}_6$ ; no plano inferior, os hidrogênios em  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_9$  e  $\text{C}_6$  também dificultam a aproximação de moléculas volumosas. Tais considerações, evidentemente não se aplicam à posição 3, onde não há efetivamente impedimento estérico, e onde a dificuldade de se obter uma estrutura plana do anel A, é menor.

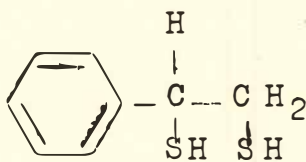
Baseando-nos nessas considerações, achamos interessante verificar se o aumento de tamanho da molécula do ditiol em

pregado influiria na formação do mercaptol (27).

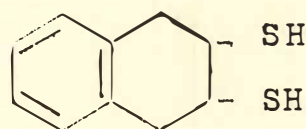
Os ditióis por nós empregados apresentavam sensíveis diferenças na sua estrutura, sendo um alifático de cadeia curta, o 1,2-propanoditol (XXIX), um com um anel aromático em  $\alpha$  a um dos carbônios contendo o grupo -SH, o fenil-1,2-etanoditiol (XXX) e, finalmente, um ditiol volumoso, de estrutura rígida, o 2,3-tetralenoditiol (XXXI).



XXIX



XXX



XXXI

Como composto esteroídico escolhemos o dehidrocolato de etila. A fim de evitar a ação competitiva dos três grupos carbonila em relação ao tiol, usamos sempre quantidades de ditióis suficientes para a formação de um tris-mercaptol.

A reação do dehidrocolato de etila com 1,2-propanoditiol (4-42), levou à formação de um produto, cuja análise de enxôfre indicou que o ditiol havia reagido com os três grupos carbonila. Isso foi confirmado pela dessulfuração com níquel de Raney do composto obtido (4-43), que forneceu o colanato de etila. Ao lado do tris-mercaptol, isolamos pequena quantidade de um produto cristalizado que não pôde ser purificado nem por repetidas recristalizações, nem por cromatografia em óxido de alumínio (4-42).

Com o fenil-1,2-etanoditiol (4-44), obtivemos um composto, cuja análise de enxôfre indicou que somente dois grupos carbonila do dehidrocolato de etila haviam reagido com o ditiol. Por dessulfuração do produto com níquel de Raney (4-45), obtivemos o 12-cetocolanato de etila, o que mostrou que

a reação com ditiol havia se dado nas posições 3 e 7.

A análise de enxôfre do mercaptol obtido na reação de 2,3-tetralenoditiol com dehidrocolato de etila (4-46), indicou que apenas um grupo carbonila havia reagido. Por dessulfuração do produto com níquel de Raney em (4-47), obtivemos o 7, 12-dicetocolanato de etila, provando assim que apenas o grupo carbonila na posição 3 havia reagido.

## 6 - CONCLUSÕES

Em face dos resultados experimentais dêste trabalho , chegamos às seguintes conclusões:

- 1 - A cisão hidrogenolítica de tritiocarbonatos com hidrêto de lítio e alumínio representa um método satisfatório e geral de preparação de ditióis alifáticos vicinais.
- 2 - A preparação de dixantogenatos não deu resultados satisfatórios para a preparação de xantogenato derivado do 2,3-dibromotetraleno, mas foi positiva no caso dos dixantogenatos derivados do 1,2-dibromofeniletano e do 1,2-dibromo-1,2-difeniletano.
- 3 - A preparação de epóxidos a partir de olefinas e ácido peracético, foi aplicada com sucesso na preparação dos seguintes epóxidos: epoxiciclohexano, 1,2-epoxitetraleno, 2,3-epoxitetraleno e epoxi-1,2-difeniletano.
- 4 - A preparação de tritiocarbonatos a partir de epóxidos com sulfêto de carbônio e hidróxido de potássio, foi aplicada com sucesso à preparação dos seguintes tritiocarbonatos: etileno-, propileno-, ciclohexeno-, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2-octeno-, 1,2-dodeceno, estireno- e estilbeno-tritiocarbonatos.
- 5 - A hidrólise de tritiocarbonatos com hidróxido de potássio em álcool etílico, mostrou ser um método ineficiente para os compostos experimentados.
- 6 - A cisão de tritiocarbonatos com sódio em álcool, apesar de dar resultados superiores à hidrólise com hidróxido de sódio em álcool etílico, não permite rendimentos satisfatórios.

- 7 - A cisão de tritiocarbonatos com amálgama de zinco e gás clorídrico oferece resultados melhores que os dois métodos acima citados.
- 8 - A cisão com cloridrato de semicarbazida, que foi experimentada em sentido exploratório apenas, não indicou possibilidades de aproveitamento, quando comparada com os resultados obtidos em outros métodos experimentados.
- 9 - A cisão de tritiocarbonatos com hidrêto de lítio e alumínio é aplicável, com bons resultados, à preparação de ditióis vicinais, não havendo, a priori, motivos que contra-indiquem seu uso em ditióis não vicinais.
- 10 - Há uma inversão no rendimento da reação de cisão em meio ácido, em relação aos rendimentos por hidrólise ou cisão em meio alcalino. Na cisão com hidrêto de lítio e alumínio dificilmente se pode relacionar o rendimento com a estrutura do composto final.
- 11 - Na formação de mercaptóis, a partir de ditióis e dehidrocolato de etila, o dehidrocolato de etila reagiu com:
- a - 1,2-propanoditiol nos três grupos carbonila da molécula;
  - b - fenil-1,2-etanoditiol nos grupos carbonila, nas posições 3 e 7;
  - c - 2,3-tetralenoditiol, apenas no grupo carbonila, na posição 3.

Considerando-se que há uma diferença no tamanho das moléculas dos ditióis empregados, diferença esta na ordem: 1,2-propanoditiol < fenil - < 1,2-etanoditiol < 2,3-tetralenoditiol, fica demonstrado que o volume ocupado pela molécula de ditiol é fator limitante na formação de mercaptóis em 3, 7 e 12 do anel esteroídico.

## 7 - SUMÁRIO

1 - Realizamos uma revisão da literatura referente à preparação de ditióis, tritiocarbonatos e mercaptóis esteróidicos.

2 - Descrevemos e preparamos diferentes epóxidos, tritiocarbonatos, dixantogenatos e, finalmente, ditióis correspondentes.

3 - Ensaíamos o método de cisão de dixantogenatos com hidrêto de lítio e alumínio.

4 - Experimentamos vários métodos de cisão de tritiocarbonatos com hidróxido de potássio em álcool; com sódio em álcool; com amálgama de zinco e gás clorídrico, com cloridrato de semicarbazida, e finalmente, com hidrêto de lítio e alumínio.

5 - Estudamos a preparação de mercaptóis cíclicos do dehidrocolato de etila com alguns dos ditióis preparados.

6 - Discutimos a reatividade de grupos carbonila - em diferentes posições do anel esteróidico em relação a ditióis.

7 - Sintetizamos uma série de compostos que não haviam antes sido descritos na literatura: os xantogenatos derivados do estireno e estilbeno; os tritiocarbonatos do 1,2- e 2,3-dihidronaftaleno, 1,2-octeno, 1,2-dodeceno e estilbeno; os ditióis: 1,2-dodeceno, feniletano, 2,3-tetraleno e 1,2-difenil-1,2-etanoditiol; 2,3-dihidronaftalenomercaptol do dehidrocolato de etila; estireno-bis-mercaptol do dehidrocolato de etila, e propileno-tris-mercaptol do dehidrocolato de etila.

303030

8 - SUMMARY

1 - The literature on the preparation of dithiols, trithiocarbonates and steroid mercaptols has been reviewed.

2 - Several epoxides, trithiocarbonates, dixanthates and the corresponding dithiols were prepared and described.

3 - The action of lithium aluminum hydride on dixanthates was investigated.

4 - The action of: potassium hydroxide in ethanol, sodium in ethanol, amalgamated zinc and hydrochloric acid <sup>ses</sup>, semicarbazide hydrochloride and lithium aluminum hydride, on trithiocarbonate, was investigated.

5 - The preparation of cyclic mercaptols from ethyl ester of dehydrochloric acid was studied.

6 - The reactivity of the carbonyl groups (carbons 3, 7 and 12) in the steroid molecule with different dithiols was discussed.

7 - The following compounds which we prepared have not yet been described in the literature: styrene- and stilbene-xanthates; 1,2- and 2,3-dihidronaphthalene-, 1,2-octene-, 1,2-dodecene and stilbene-trithiocarbonates; the following dithiols: 1,2-dodecane-, phenylethane-, 2,3-tetralene- and 1,2-diphenyl-1,2-ethane-dithiols. The 2,3-dihidronaphthalenemercaptol of the ethyldehydrocholate. Styrene-bis-mercaptol of the ethyldehydrocholate and propylene-bis-mercaptol of the ethyldehydrocholate.



J. G. Bobbio

- 79 -

## 9 - AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Dr. Eurípidés Malavolta pelo interesse demonstrado durante a realização d'êste trabalho e pela revisão do manuscrito desta tese.

Ao Conselho Nacional de Pesquisas e à Fundação Rockefeller, respectivamente pela concessão de uma bolsa de pesquisador assistente e doação de material e drogas.

Desejamos agradecer especialmente ao Prof. Dr. Jayme Rocha de Almeida, Diretor do Instituto Zimotécnico, cujo interesse, sugestões e estímulos constantes, permitiram que levassemos a termo êste trabalho.

A todos os que direta ou indiretamente nos auxiliaram na execução d'êste trabalho.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANTWEILER, H.J. - Dissert. Univ. Bonn, 1935 (cf. S. Mathias , tese, 1942, p. 3).
2. BADER, H., L.C. Cross, L. Heilbron e E.R.H. Jones - J. Chem. Soc. 1949, 619.
3. BAMBERG, E. e W. Lodter - Ann. 288, 75 (1895).
4. BERNSTEIN, S. e R. Dorfman - J. Am. Chem. Soc. 68, 1152 (1946).
5. BLADON, P. e L. N. Owen - J. Chem. Soc. 1950, 585.
6. BOBBIO, P. - Tese de doutoramento, apresentada à Fac. Fil. C. e Letr., U.S.P., 1960, p. 49.
7. BOESEFEN, J. e C. Elsen - Rec. trav. chim. 47, 694 (1928).
8. CHALLENGER, F., E.A. Mason , C. Holdsworth e R. Emott - J. Chem. Soc. 1953, 292.
9. CHAPMAN, J. H. e L.N. Owen - J. Chem. Soc. 1950, 579.
10. COSSAR, B.C., J.O. Fournier, D.L. Fields e D.D. Reynolds - J. Org. Chem. 27, 93 (1962).
11. CULVENOR, C.C. e W. Davies - Austr. J. Sci. Research, A-1, 236 (1948).
12. CULVENOR, C.C., W. Davies e K.H. Pausacker - J. Chem. Soc. 1946, 1050.
13. DANIELLI, J.F., J.B. Fraser, R.D. Mitchell, L.N. Owen e G. Shaw - Biochem. J. 41, 325 (1947).
14. DJERASSI, C., M. Gorman, J. X. Markley e J.B. OLBENBURG - J. Am. Chem. Soc. 77, 568 (1955).
15. EVANS, R.M., J.B. Fraser e L.N. Owen - J. Chem. Soc. 1949, 248.
16. EVANS, R. M. e L. N. Owen - J. Chem. Soc. 1949 , 244.
17. FASBENDER, H. - Ber. 20, 460 (1887).
18. FINDLAY, T.W., D. Swern e J. T. Scalan - J. Am. Chem. Soc. 67, 412 (1945).
19. FITT, P.S. e L. N. Owen - J. Chem. Soc. 1957, 2240.

fo Bobbio

20. FRASSETTI, P. - Ber. 38, 488 (1905).
21. FREDGA, A. - Ber. 71, 289 (1938).
22. GAVRILOV, B.G. e V.W. Tischenko - J. Gen. Chem. U.S.S.R. 18 ,  
1687 (1948) (cf. C.A. 43 2569 (1949)).
23. GODCHOT, M. e P. Bédos - Compt. rend. 174, 461 (1922).
24. GROGAN, C.H., L.M. Rice e E.E. Reid - J. Org. Chem. 20, 50  
(1955).
25. HAUPTMANN, H. - J. Am. Chem. Soc. 69, 562 (1947).
26. HAUPTMANN, H. e F. O. Bobbio - Apresentado na X Reunião Anual  
da S.B.P.C., 1958.
27. HAUPTMANN, H. e F.O. Bobbio - Ber. 93, 2187 (1960).
28. HAUPTMANN, H. e M. M. Campos - J. Am. Chem. Soc. 72, 1495  
(1950).
29. HUSEMANN, H. - Ann. 83, 123 (1862).
30. IQBAL, S.M. e L. N. Owen - J. Chem. Soc. 1960, 1030.
31. JONES, A.S., F. Smith e M. Webb - J. Chem. Soc. 1949, 2764.
32. KLAGES, A. e J. Kessler - Ber. 39, 1754 (1906).
33. LAZIER, W.A., F.K. Signaigo e W. Werntz - U.S.P. - 2.402.643  
(cf. C.A. 40, 5767 (1946)).
34. LOWIG, C. e W. Weidmann - Ann. 36, 321 (1840).
35. MATHIAS, S. - Tese de doutoramento apresentada à Fac. Fil. C,  
e Letr. U.S.P., 1942, p. 3.
36. MEYER, V. - Ber. 19, 3259 (1886).
37. MYLIUS, F. - Ber. 20, 1968 (1887).
38. MOURA CAMPOS, M. - Tese de doutoramento apresentada à Fac. Fil.  
C. e Letr. U.S.P., 1950 , pp. 63 e 66.
39. PAAL, G e E. Weidenkaff - Ber. 39, 2063 (1906).
40. PAVLIC, A.A., W.A. Lazier e F. K. Signaigo - J. Org. Chem. 14,  
59 (1949).
41. RHEINBOLDT, H. e C. Tesch - Ber. 70, 675 (1937).
42. ROSENHEIM, A. e S. Stadler - Ber. 38, 2687 (1905).

43. SIGNAIGO, F. K. - U.S.P. - 2.402.456 (cf. C.A. 40, 5764 (1946)).
44. SIMPSON, S.D. - Can. J. Research 523, 20 (1947). (cf. C.A.3051 (1947)).
45. SJOBERG, B. - Ber. 75, 13 (1942).
46. SOPER, A. F., W.E. Buting, J. E. Cochran e A. Pohland - J. Am. Chem. Soc. 76, 4109 (1954).
47. STOCKEN, L.A. - J. Chem. Soc. 1947, 592.
48. STRATING, J. e H.J. Backer - Rec. Trav. Chim. 69, 638 (1950).
49. STRAUS, F. - Ber. 46, 1051 (1913).
50. STRAUS, F. e L. Lemmel - Ber. 46, 236 (1913).
51. STRAUS, F. e A. Rohrbacher - Ber. 54, 58 (1921).
52. TUCKER, N.B. e E.E.Reid - J. Am. Chem. Soc. 55, 775 (1933).
53. VOGEL, A. - A text-book of Pract. Org. Chem. pp. 199 e 900 - (1956).
54. WIELAND, H. e J. Posternak - Z. physiol. chem. 197, 119(1931).
55. WIGGINS, L.F. e P. Mc Sweeney - Nature, 168, 874 (1951).
56. WISLICENUS, J. e F. Seeler - Ber. 28 , 2694 (1895).